

Untersuchungen zur Totalsynthese von Cyanogramid aus dem marinen
Bakterium *Actinoalloteichus cyanogriseus*

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Marco Monecke
aus Burgwedel

1. Referent: Professor. Dr. Thomas Lindel
2. Referent: Professor. Dr. Stefan Schulz

eingereicht am: 11.03.2019
mündliche Prüfung (Disputation) am: 24.05.2019

Druckjahr 2019

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

M. Monecke, T. Lindel, "*Tackling the spiro tetracyclic skeleton of cyanogramide: incorporation of a hydantoin moiety*", *Org. Lett.* **2018**, 20, 7969-7972.

Tagungsbeiträge

M. Monecke, T. Lindel, "*Spirocyclen aus dem Meer – Cyanogramid*" (Vortrag), Regionales Stipendiatentreffen des FCI an der TU Braunschweig, 1. Dezember **2015**, Braunschweig.

M. Monecke, T. Lindel, "*Towards the total synthesis of cyanogramide*" (Poster), 7. Braunschweiger Jungchemiker Tagung, 7. April **2016**, Braunschweig.

M. Monecke, T. Lindel, "*Towards the total synthesis of cyanogramide*" (Vortrag), 8. Braunschweiger Jungchemiker Tagung, 9. Mai **2017**, Braunschweig.

M. Monecke, T. Lindel, "*Towards the total synthesis of cyanogramide*" (Poster), 20th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), 2.-6. Juli **2017**, Köln.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Thomas Lindel für die Unterstützung und Förderung während meiner Promotion bedanken, sowohl für das spannende Thema, als auch für das entgegengebrachte Vertrauen, die hilfreichen Diskussionen und die Möglichkeit zur eigenständigen Forschung.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Schulz für die Übernahme des Korreferats sowie Herrn apl. Prof. Dr. Ulrich Engelhardt für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Ein besonderer Dank gilt auch den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für die gute Zusammenarbeit, fachlichen Gespräche und natürlich auch Aktivitäten außerhalb der Universität. Ich danke Steffen Mende, Nils Kanitz, Rurik Doherr, Jan-Niklas Schäckermann, Marvin Lange, Mario Kock, Maren Ballhaus, Lisa Anders, Christian Tolle, Marvin Fresia, Dr. Johannes Wefer, Dr. Carlo Allmann, Dr. Jan Hendrik Lang, Dr. Tina Bohlmann, Anne Klewe, Dr. Alex Frichert, Dr. Nils Marsch, Dr. Alex Sudakow, Dr. Björn Raimer, Nils Busch, Kristina Melnik, und Philipp Schmidt.

Meinen Praktikanten Mark-Kevin Zaretzke, Steffen Mende, Cagla Bas, Isabella Ludwig, Philip Barkawitz, Charis Wiesbaum, Simon Brose, Rurik Doherr, Nils Meier, Friederike Monegel, Manuel-Luca Zier, Moritz Gerbaulet, Robert Baumgarten, Simon Tebbe, Lisa Haufe, Annik Fischer und Lukas Körner danke ich für die hilfreichen Arbeiten im Labor.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen für die Messung zahlreicher NMR-, Massen-, UV/Vis- und IR-Spektren: Frau Dr. Ibrom, Frau Holba-Schulz, Frau Krafft, Frau Fischer, Herrn Dr. Papke, Herrn Dr. Beuerle und Frau Kadhim.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Familie, meinen Freunden und Louise bedanken, die mich während meiner Promotion immer unterstützt haben.

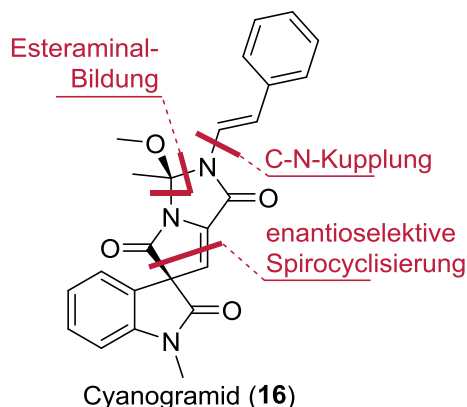
Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
2	Allgemeiner Teil	5
2.1	Einleitung	5
2.2	Spirooxindolalkaloide	10
2.3	Cyanogramid.....	12
2.4	Ziele der Arbeit.....	13
2.5	Stand der Forschung.....	14
2.5.1	Spirocyclisierung	14
2.5.2	Kupfervermittelte C-N-Kupplungen.....	19
3	Resultate und Diskussion	26
3.1	Retrosynthetische Analyse	26
3.2	Spirocyclisierung	27
3.2.1	Synthese des chiralen Thioharnstoffs als Katalysator für die enantioselektive Spirocyclisierung	27
3.2.2	Synthesen des α -Isothiocyanatimids und der Alkylidenindolinonester	28
3.2.3	Enantioselektive Synthese der Spirooxindole	29
3.2.4	Untersuchungen zu α -halogenierten Alkylidenindolinonen in Spirocyclisierungen	33
3.3	Kupfervermittelte C-N-Kupplungen.....	36
3.3.1	Reaktivität von bifunktionalen Amiden unter BUCHWALD-Bedingungen.....	36
3.3.2	Versuche zur selektiven Reaktion von primären Amiden in Anwesenheit von Lactamen	37
3.4	Oxidative Decarboxylierung.....	43
3.4.1	Untersuchungen zur Hydrolyse der Ester-Funktionen	43
3.4.2	Versuche zur Decarboxylierung der Carbonsäure	44
3.5	Untersuchungen zum Ringschluss des D-Rings.....	51
3.6	Synthese einer fortgeschrittenen Cyanogramid-Vorstufe über ein Hydantoin	56
3.6.1	ECD-Spektrum des Hydantoin-Analogons von Cyanogramid	60
3.7	Untersuchungen zur Erzeugung der Esteraminal-Struktur ausgehend von Hydantoinen	61
3.7.1	Funktionalisierung der Carbonyl-Funktion des Hydantoins.....	61
3.7.2	Untersuchungen zur Funktionalisierung der Harnstoff-Carbonylgruppe von einfachen Hydantoinen am Beispiel von Methylphenytoinen	63

3.7.3	Untersuchung zur Erzeugung des Esteraminals ausgehend von Thiohydantoinen.....	65
3.8	Untersuchungen der Reaktivität von Esteraminalen	68
3.9	Versuche zum Ringschluss über Inamidvorstufen	72
4	Experimenteller Teil.....	78
4.1	Arbeitsmethoden, Analytik, Reagenzien, Geräte	78
4.2	Anmerkungen zur Nummerierung.....	80
4.3	Synthesevorschriften.....	81
5	Anhang.....	129
5.1	Abkürzungsverzeichnis	129
5.2	Lebenslauf	131

1 Zusammenfassung

Das marine spirocyclische Oxindolalkaloid Cyanogramid (**16**, Abbildung 1) wurde erstmals 2014 als Metabolit des Bakteriums *Actinoalloteichus cyanogriseus* isoliert und weist in seinem



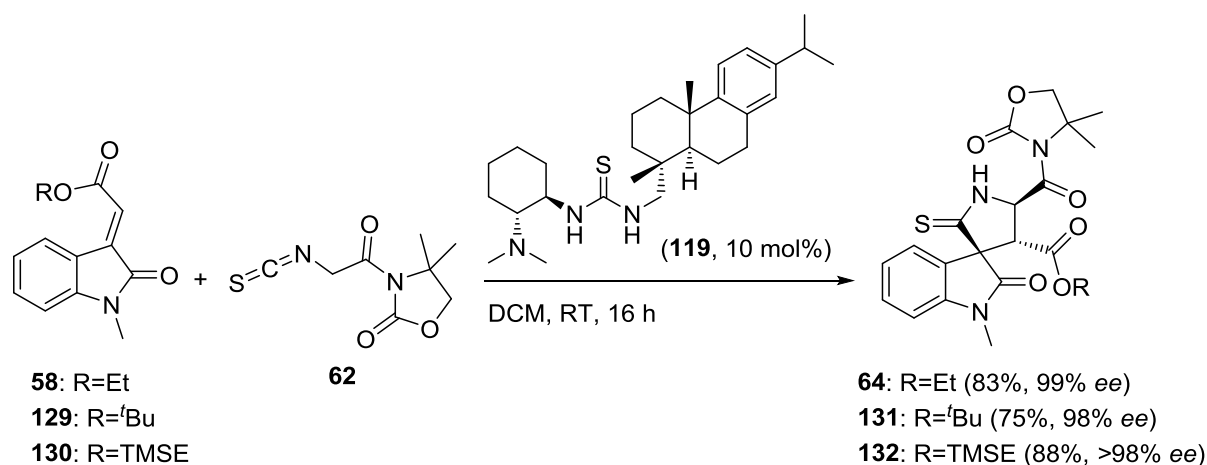
Spiroindolinonpyrrol[1,2-c]imidazol-Grundkörper eine anspruchsvolle Esteraminal-Teilstruktur auf. Erste biologische Tests zeigten, dass Cyanogramid (**16**) die Fähigkeit besitzt, die Empfindlichkeit von resistenten Krebszelllinien gegenüber Zytostatika deutlich zu erhöhen.^[28]

Ziel dieser Arbeit war, einen synthetischen Zugang zu Cyanogramid (**16**) zu finden, sodass dieses in ausreichender Menge für weiterführende Tests zur Verfügung gestellt werden könnte.

Abbildung 1. Retrosynthese von Cyanogramid (**16**).

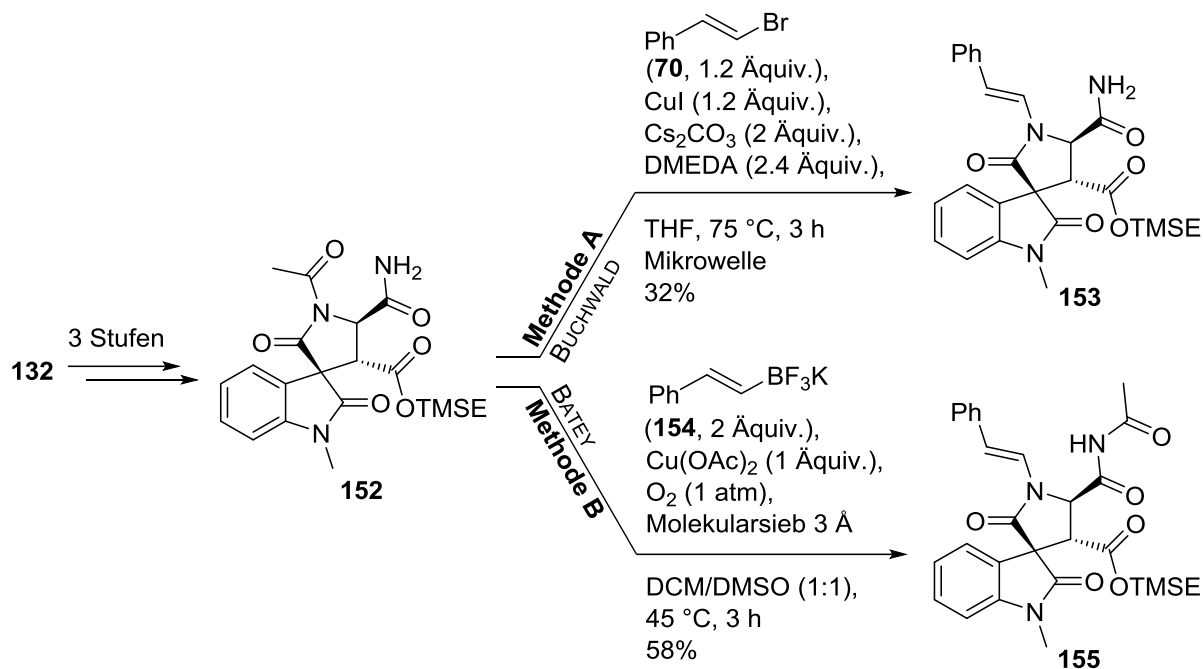
Spirocyclisierung zum Aufbau des spirocyclischen Grundkörpers, die Einführung der Styrylseitenkette mittels einer kupfervermittelten C-N-Kupplung sowie der Aufbau des Esteraminals dar (Abbildung 1).

Schlüsselschritte der geplanten Synthese von Cyanogramid (**16**) stellen die enantioselektive



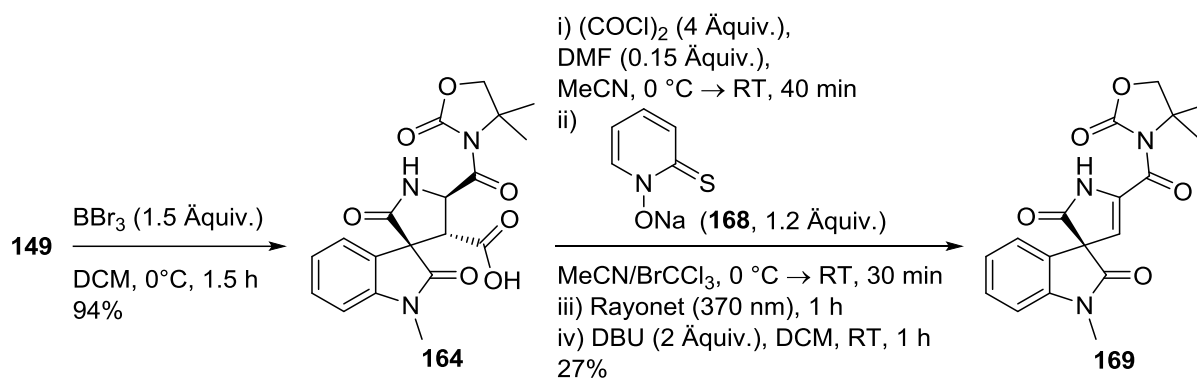
Schema 1. Spirocyclisierung der Alkylidenindolinone **58**, **129** und **130** mit dem α -Isothiocyanatimid **62** nach WANG et al.

Ausgehend von den Alkylidenindolinonen **58**, **129** und **130** sowie dem α -Isothiocyanatimid **62** wurden die Spirocyclen **64**, **131** und **132** in einer enantioselektiven Spirocyclisierung nach WANG et al.^[49] mit sehr guten Ausbeuten von 75 bis 83% und exzellenten Enantioselektivitäten erhalten (Schema 1). Darunter wurde auch erstmals der TMSE-Ester **132** (Trimethylsilylethyl) synthetisiert, der den beiden bekannten Estern **64** und **131** bezüglich der Stabilität überlegen war und zudem viel selektiver gespalten werden konnte. Der verwendete Organokatalysator **119** wurde in drei Stufen ausgehend von (+)-Dehydroabietylamin synthetisiert.



Schema 2. Synthese des acetylierten Pyrrolidinoncarboxamids **152** und anschließende kupfervermittelte C-N-Kupplung.

Das acetylierte Pyrrolidinoncarboxamid **152** wurde quantitativ über drei Stufen aus dem TMSE-Ester **132** synthetisiert (Schema 2). Umsetzung der so erhaltenen Verbindung **152** in einer kupfervermittelten C-N-Kupplung unter BUCHWALD-^[51] bzw. BATEY-Bedingungen^[55] lieferte die ungewünschten am Pyrrolidinon styrylierten Enamide **153** und **154**, wobei unter BATEY-Bedingungen eine Umlagerung der Acetyl-Gruppe vom Lactam- auf den Amid-Stickstoff und unter BUCHWALD-Bedingungen lediglich die Hydrolyse der Acetyl-Schutzgruppe erfolgte. Aufgrund der beobachteten Regioselektivität der C-N-Kupplung am ungewünschten Amid sollte der Aufbau des D-Rings der Styrylierung vorgezogen werden.

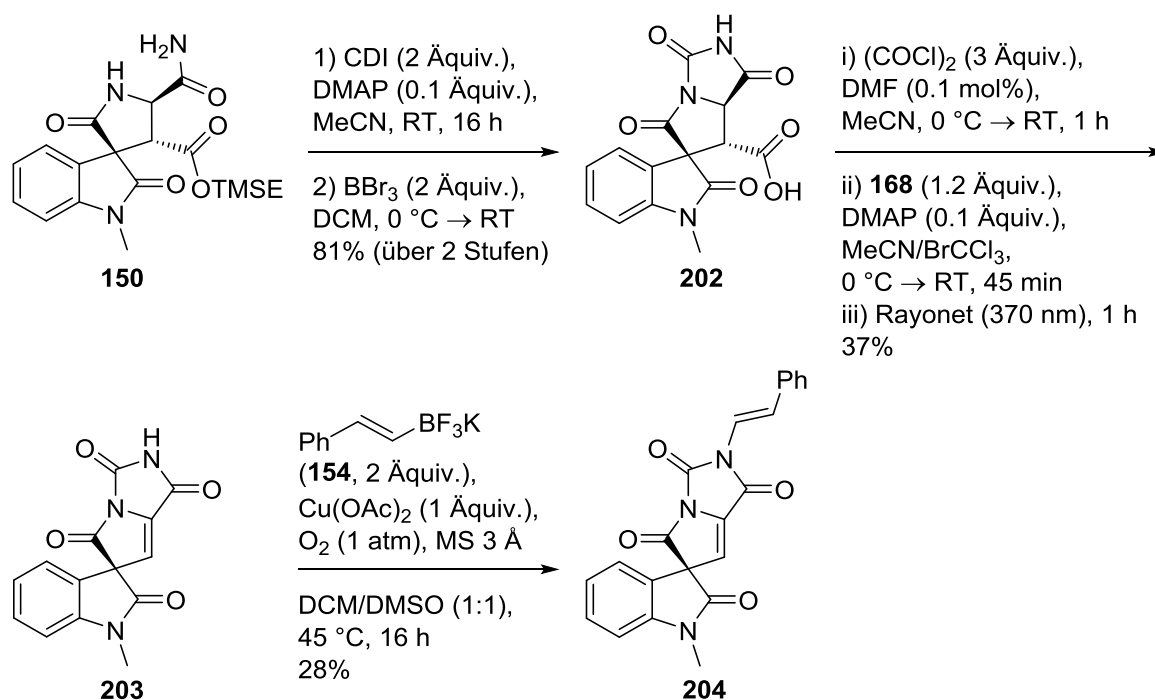


Schema 3. Synthese und Decarboxylierung der Carbonsäure **164**.

Erste Untersuchungen zur oxidativen Decarboxylierung der Carbonsäure **164**, welche durch Spaltung des TMSE-Esters **149** in einer sehr guten Ausbeute von 94% erhalten wurde, ermöglichten die Synthese des Pyrrolinons **169** (Schema 3). Die Einführung der Doppelbindung gelang hierbei durch BARTON-Decarboxylierung. Nach Überführung der Carbonsäure **164** in den entsprechenden BARTON-Ester wurde dieser unter Bestrahlung

radikalisch gespalten und das gebildete Radikal mit Bromtrichlormethan abgefangen. Das entstandene Bromid wurde anschließend zum Pyrrolinon **169** eliminiert.

Mit dem Hydantoin **204** wurde zum ersten Mal ein Vorläufer mit dem tetracyclischen Kohlenstoffgerüst von Cyanogramid (**16**) synthetisiert (Schema 4). Dies gelang durch Reaktion des Pyrrolidinoncarboxamids **150** mit CDI (*N,N*-Carbonyldiimidazol). Die anschließende Spaltung des TMSE-Esters lieferte die tetracyclische Carbonsäure **202** in 81%iger Ausbeute über zwei Stufen. Mit den gewonnenen Erkenntnissen aus den vorherigen Untersuchungen wurden die Reaktionsbedingungen für die oxidative Decarboxylierung der Carbonsäure **202** soweit optimiert, dass das Pyrrolinon **203** in einer Ausbeute von 37% erhalten wurde.



Schema 4. Syntheseroute zum tetracyclischen Hydantoin **204**.

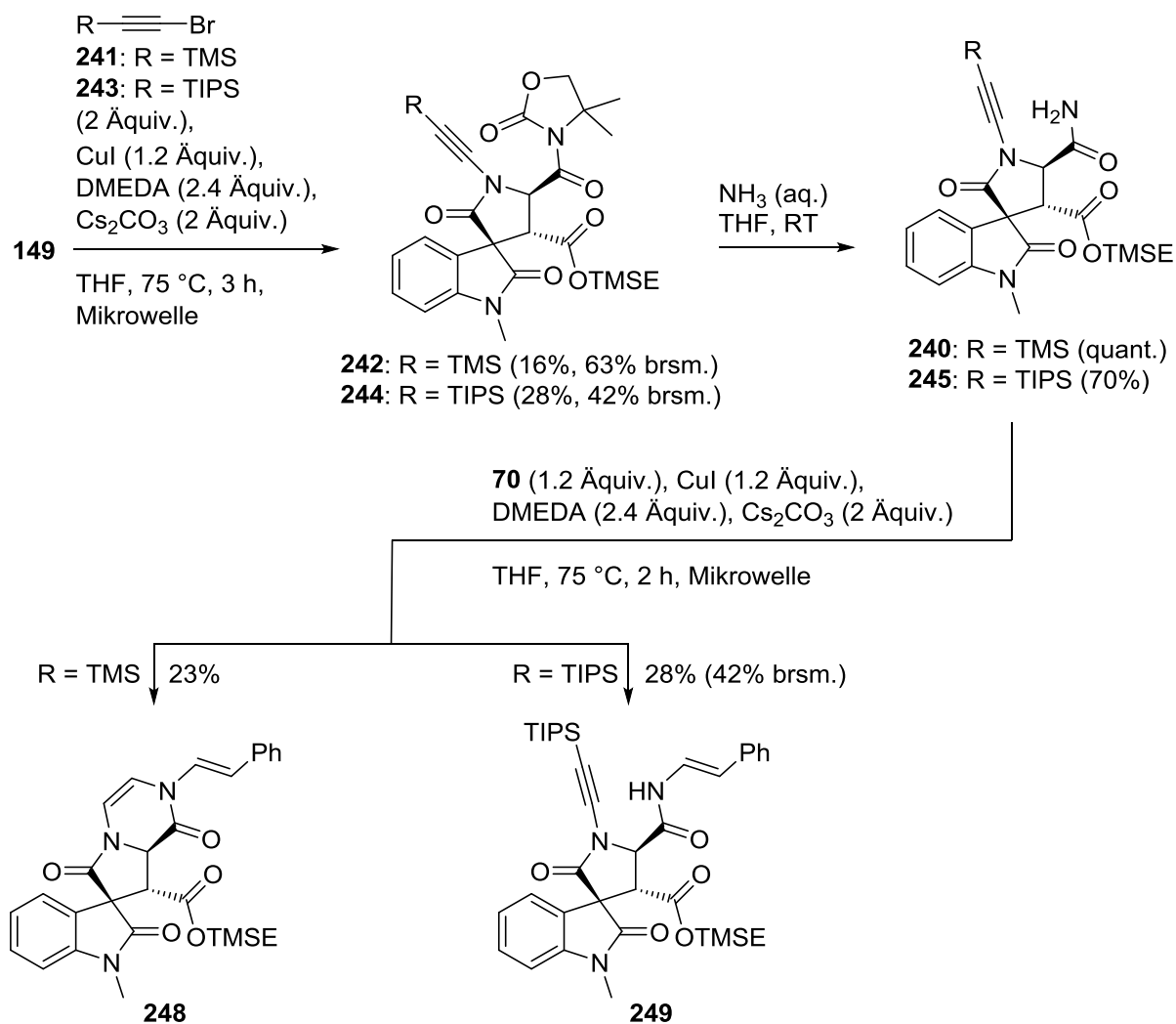
Durch Anwendung der BATEY-Kupplung auf das Hydantoin **203** wurde schließlich das Hydantoin-Analogon **204** von Cyanogramid in einer Ausbeute von 28% erhalten. Der Vergleich des ECD-Spektrums der Verbindung **204** mit dem von Cyanogramid (**16**) unterstützt die bei der Isolierung bestimmte absolute Konfiguration des Naturstoffs.

Abschließend galt es das Hydantoin **204** zum Esteraminal umzufunktionalisieren, jedoch zeigte sich, dass die Hydantoin-Carbonylgruppe zu unreaktiv ist, um mit metallorganischen Reagenzien selektiv umgesetzt zu werden. Aus diesem Grund wurde eine andere Herangehensweise zum Aufbau des Esteraminals untersucht.

Als Zugang zum Esteraminal wurde die Cyclisierung des D-Rings durch Hydroamidierung von Inamiden untersucht. Unter BUCHWALD-artigen Bedingungen gelang es das Pyrrolidinoncarboxamid **149** mit den Bromalkinen **241** und **243** zu kuppeln (Schema 5). Die Inamide **242** und **244** wurden auf diese Weise in Ausbeuten von 16% und 28% (75% bzw. 33% Edukt zurückgewonnen) erhalten. Die Ammonolyse beider Verbindungen verlief in guten bis

quantitativen Ausbeuten. Die Cyclisierung der Verbindungen **240** und **245** erbrachte jedoch nicht die gewünschten Tetracyclen.

Wurden die Inamid-Verbindungen **240** und **245** BUCHWALD-Bedingungen ausgesetzt, so kam es beim TIPS-geschützten (Triisopropylsilyl) Inamid **245** nur zur Styrylierung des primären Amids, wohingegen beim TMS-geschützten (Trimethylsilyl) Inamid **240** eine Hydroamidierung zum Dihydropyrazinon **248** eintrat (Schema 5). Unglücklicherweise fand in keinem Fall die Cyclisierung zum gewünschten fünfgliedrigen D-Ring statt.



Schema 5. Untersuchungen zum Ringschluss des D-Rings über Inamid-Vorläufer.

Obwohl bisher kein Weg gefunden werden konnte, die Esteraminal-Teilstruktur im D-Ring von Cyanogramid (**16**) zu erhalten, wurden zwei fortgeschrittene tetracyclische Derivate **204** und **248** des Naturstoffes synthetisiert, die einen großen Schritt in Richtung von Cyanogramid (**16**) darstellen.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Einleitung

Nicht nur in der modernen Medizin finden Naturstoffe Anwendung, sondern auch schon in der Zeit um 1550 vor Christus soll, nach einer Überlieferung auf einer Papyrus-Schriftrolle, den alten Ägyptern bereits die Wirkung von in Fingerhut (*Digitalis purpurea*) vorkommenden Alkaloiden gegen Herzleiden bekannt gewesen sein. Auch im antiken Griechenland kannte man die Naturprodukte, die als Medikamente Verwendung fanden, wie beispielsweise die Inhaltstoffe der Weidenrinde, welche als Schmerzmittel verwendet wurden. Von dieser aktiven Substanz wurde später das Aspirin® abgeleitet, das 1899 in Reinform den Einzug in die Medizin der Neuzeit fand.^[1]

Auch heutzutage nehmen Naturstoffe noch einen großen Einfluss auf die Medikamentenentwicklung, denn etwa die Hälfte der in Anwendung befindlichen Arzneimittel sind Naturstoffe oder deren Derivate.^[2] Oftmals dienen Naturstoffe auch dazu Leitstrukturen bei der Suche nach neuen Medikamenten zu definieren. Durch biologische Tests kann festgestellt werden, welches Zusammenspiel von Strukturelementen für eine bestimmte Wirkung notwendig ist. Obwohl eine überwältigende Mehrheit der naturstoffabgeleiteten Pharmazeutika terrestrischen Ursprungs ist, gewinnen marine Naturstoffe zunehmend an Bedeutung.^[3]

Schon allein da über 70% der Erdoberfläche von Wasser bedeckt sind und die Meere etwa 95% der Biosphäre umfassen, entfesseln marine Biome ein großes Potential zur Entdeckung neuer bioaktiver Naturstoffe. Aufgrund des in der Tiefsee vorherrschenden hohen Drucks, niedriger Temperatur und Sauerstoffkonzentration sowie Dunkelheit, haben sich die dortigen Organismen dahingehend angepasst, biochemisch mit diesen extremen Bedingungen umgehen zu können. Dies sorgt gerade in marinen Bereichen für eine hohe strukturelle Diversität der von Organismen produzierten Sekundärmetabolite.^[4] Aufgrund dieser Vielfalt sind gerade marine Naturstoffe für die Entwicklung von Leitstrukturen von Medikamenten interessant.^[5]

Da ein Teil der marinen Lebewesen wie Schwämme, Korallen und Moostierchen zudem sessil leben, sind sie auf eine effiziente chemische Verteidigung gegen Fressfeinde angewiesen.^[6,7] Hierbei kommt es häufig vor, dass die Abwehrstoffe nicht vom Organismus selbst, sondern von in Symbiose lebenden Mikroorganismen gebildet werden.^[8] Dass die isolierten marinen Naturstoffe eine große Breite an biologischen Wirkungen umfassen, verdeutlicht deren natürliche Funktion als Defensivstoffe, wobei über 50% der entdeckten Bioaktivitäten zytotoxischer und antiproliferativer Art sind.^[3]

[1] G. Kreysa, S. Grabley, *Vorbild Natur*, DECHEMA e.V., Frankfurt, **2007**, S. 45-51.

[2] A. M. Clark, *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 1133-1141.

[3] K.-H. Altmann, *Chimia* **2017**, *71*, 646-652.

[4] D. Skropeta, L. Wei, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 999-1025.

[5] Y. Hu, J. Chen, G. Hu, J. Yu, X. Zhu, Y. Lin, S. Chen, J. Yuan, *Mar. Drug.* **2015**, *13*, 202-221.

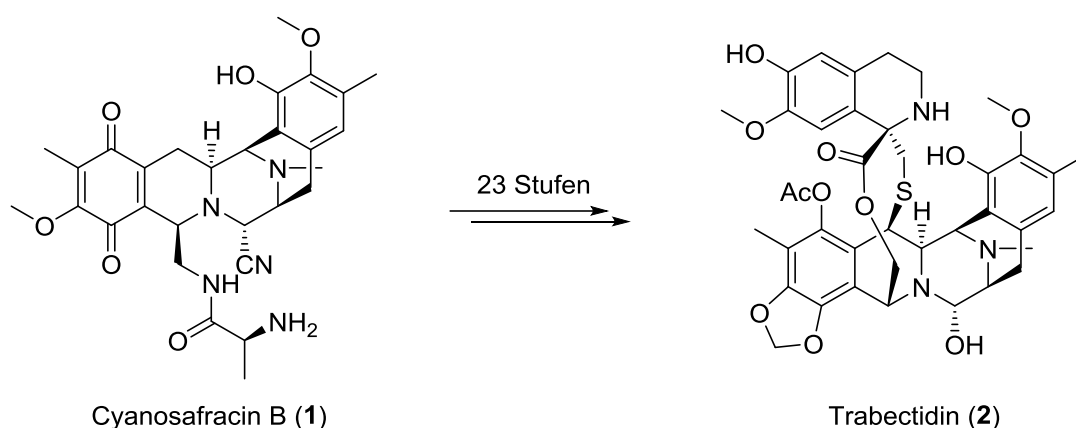
[6] M. J. Loeb, G. Walker, *Mar. Biol.* **1977**, *42*, 37-46.

[7] J. C. Coll, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 613-631.

[8] U. Hentschel, J. Piel, S. M. Degnan, M. W. Taylor, *Nat. Rev. Microbiol.* **2012**, *10*, 641-654.

Die Zahl der isolierten marinen Naturstoffe steigt stetig an, seit 2008 werden jährlich über 1000 neue Naturstoffe marinen Ursprungs isoliert, sodass deren Anzahl bis Ende 2016 auf über 28500 gestiegen ist.^[3,9]

Da Naturstoffe in natürlichen Quellen nur in sehr geringen Mengen vorkommen, ist deren Zugänglichkeit oftmals mit Problemen verbunden. Zwar besteht zum Teil die Möglichkeit Naturstoffe auch biotechnologisch durch Fermentation in großem Maßstab herzustellen, allerdings gestaltet sich die Kultivierung der Mikroorganismen oft als schwierig. Eine gute Methode größere Mengen an Naturstoffen zu gewinnen, stellt die chemische Totalsynthese dar, die auch eine weitere Derivatisierung der Naturstoffe ermöglicht.^[10] Ebenso ist eine Semisynthese möglich, die biotechnologische Verfahren und chemische Synthese kombiniert. Anwendung findet die Semisynthese auch heute noch in der Herstellung des Medikaments Trabectedin (**2**, Yondelis®, 2007 und 2015), welches zunächst zur Behandlung von Weichteilsarkomen und später gegen Leiomyosarkome eingesetzt wurde. Ein synthetischer Zugang zu diesem marinen Naturstoff gelang ausgehend vom, durch Fermentation von *Pseudomonas fluorescens* gut zugänglichen, Naturstoff Cyanosafrafrin B (**1**), dieser wurde in einer 23-stufigen Synthesesequenz zum Trabectedin (**2**) überführt (Schema 6).^[3,11]



Schema 6. Synthetischer Zugang von Trabectedin (**2**) ausgehend vom Cyanosafrafrin B (**1**).

Neben dem Trabectedin (**2**) sind bis jetzt noch sechs weitere marine Naturstoffe von der FDA (US Food and Drug Administration) und der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) als Medikamente zugelassen.^[10] Die Nukleoside Cytarabin (**3**, Cytosar-U®, 1969) und Vidarabin (**4**, Vira-A®, 1976) waren die ersten beiden zugelassenen Medikamente, die von marinen Naturstoffen abgeleitet sind (Abbildung 2). Cytarabin (**3**) wird auch heute noch als Krebsmedikament in der Behandlung von Leukämie eingesetzt, wohingegen das antiviral wirksame Vidarabin (**4**) in Europa und den USA heutzutage nicht mehr verwendet wird.^[3,4] Beim Ziconotid (**5**, Prialt®, 2004) handelt es sich um ein synthetisches Analogon des strukturell identischen Peptids ω -Conotoxins MVIIA, welches aus dem Gift der Kegelschnecke *Conus magus* isoliert wurde. Ziconotid (**5**) ist aus 25 Aminosäuren aufgebaut und wird als

[9] J.W. Blunt, A. R. Carroll, B. R. Copp, R. A. Davis, R. A. Keyzers, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 8-35.

[10] C. Jiménez, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 959-961.

[11] C. Cuevas, A. Francesch, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 322-337.

Analgetikum eingesetzt.^[12] Neben diesem peptidischen Pharmazeutikum wurde von der FDA im selben Jahr noch ein weiteres marines Medikament zugelassen, hierbei handelt es sich um eine Mischung aus den zwei ω -3-Fettsäureestern Eicosapentaensäureethylester (**6**) und Docosahexaensäureethylester (**7**), die unter dem Handelsnamen Lovaza® (2004) bekannt ist. Anwendung findet Lovaza® bei der Behandlung der Fettstoffwechselstörung Hyperglyceridämie.^[10]

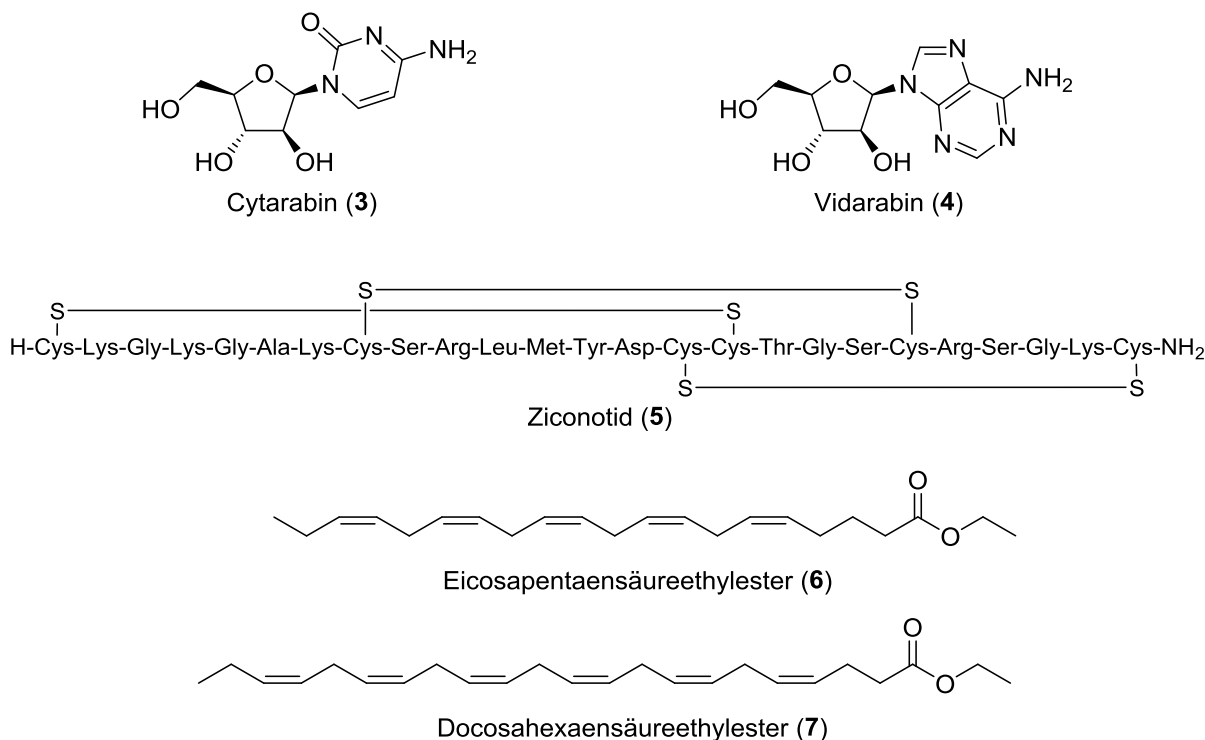


Abbildung 2. Strukturen der zugelassenen, von marinen Naturstoffen abgeleiteten Wirkstoffe Cytarabin (**3**), Vidarabin (**4**), Ziconotid (**5**) und der ω -3-Fettsäureethylester **6** und **7**.

Bei Eribulin-Mesylat (**8**, Halaven®, 2010) handelt es sich um ein Medikament gegen metastasierenden Brustkrebs. Es ist abgeleitet vom marinen Naturstoff Halichondrin B, welches aus dem Schwamm *Halichondria okadai* isoliert wurde. Im industriellen Maßstab wird Eribulin-Mesylat (**8**) trotz einer beachtlichen Menge von 62 Stufen mittels Totalsynthese hergestellt.^[3,13] Beim jüngsten Vertreter der zugelassenen Arzneimittel marinen Ursprungs handelt es sich um das Brentuximab Vedotin (**9**, Adcetris®, 2011), dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird als Krebsmedikament eingesetzt. Es besteht aus einem Antikörper gegen das für Tumorzellen spezifische Antigen CD30, einem Linker und dem vom marinen Naturstoff Dolastatin 10 abgeleiteten zytotoxischen Monomethylauristatin E.^[14,15]

[12] B. M. Olivera, W. R. Gray, R. Zeikus, J. M. McIntosh, J. Varga, J. Rivier, V. de Santos, L. J. Cruz, *Science* **1985**, 230, 1338.

[13] H. Ledford, *Nature* **2010**, 468, 608-609.

[14] P. D. Senter, E. L. Sievers, *Nat. Biotechnol.* **2012**, 30, 631-637.

[15] G. R. Pettit, J. K. Srirangam, J. Barkoczy, M. D. Williams, M. R. Boyd, M. E. Hamel, R. K. Pettit, F. Hogan, R. Bai, J.-C. Chapuis, S. C. McAllister, J. M. Schmidt, *Anti-Cancer Drug Des.* **1998**, 13, 243-277.

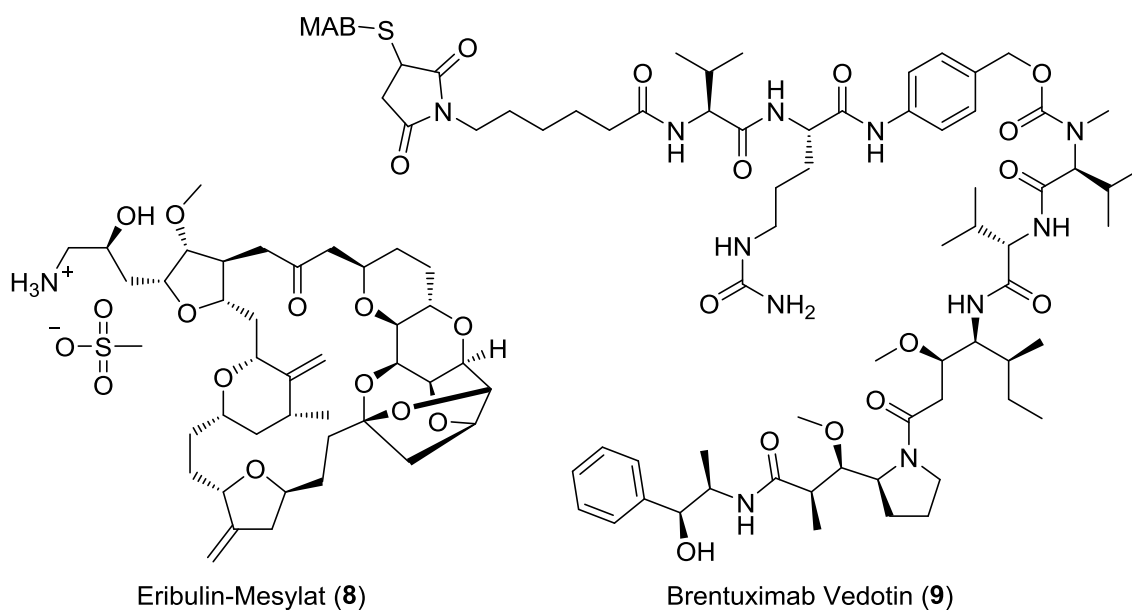


Abbildung 3. Strukturen der zugelassenen, von marinen Naturstoffen abgeleiteten Wirkstoffe Eribulin-Mesylat (8) und Brentuximab Vedotin (9).

Zusätzlich zu den zuvor genannten sieben zugelassenen Medikamenten marinen Ursprungs befanden sich im Oktober 2018 bereits 25 weitere von marinen Naturstoffen abgeleitete Wirkstoffe in den klinischen Phasen I bis III (9 in Phase I, 10 in Phase II und 6 in Phase III).^[16]

Die Erforschung von effektiven Medikamenten zur Behandlung von Krebserkrankungen war in der Wirkstoffentwicklung schon jeher von hohem Interesse. Nach Daten der WHO (World Health Organization) gab es im Jahr 2004 weltweit 7.4 Millionen Todesfälle aufgrund von Krebstumoren, was etwa 13% der gesamten Todesfälle entspricht. Diese Zahl soll nach Schätzungen im Jahr 2030 sogar auf 12 Millionen ansteigen.^[17] Ein großes Problem bei der Behandlung von Krebserkrankungen durch Chemotherapie ist die Ausbildung von Multiresistenzen, die dafür sorgt, dass Tumorzellen gegen mehrere strukturell und von der Wirkweise her unterschiedliche Wirkstoffe resistent werden.^[18] Es gibt mehrere sehr komplexe Mechanismen, die Multiresistenzen von Krebszellen bewirken, einer hiervon ist die starke Expression von Transportproteinen in der Zellmembran.^[19] Eines dieser Transportproteine ist das P-Glykoprotein, das als ATP-abhängiger (Adenosintriphosphat) Transporter in der Zellmembran für das Ausschleusen zytotoxischer Substanzen verantwortlich ist. Die exorbitant hohe Substratbreite dieses Transporters erzeugt besondere Schwierigkeiten bei der erfolgreichen Bekämpfung von Krebszellen mittels Zytostatika.^[20,21]

[16] <http://marinepharmacology.midwestern.edu>, Stand: 25.01.2019.

[17] E. Shakeel, D. Arora, Q. M. S. Jamal, S. Akhtar, M. K. A. Kahn, M. A. Kamal, M. H. Siddiqui, M. Lohani, J. M. Arif, *Curr. Drug Metab.* **2018**, 19, 523-543.

[18] Q. Zhang, Y. Feng, D. Kennedy, *Cell. Mol. Life Sci.* **2017**, 74, 777-801.

[19] Q. Guo, H. Cao, X. Qi, H. Li, P. Ye, Z. Wang, D. Wang, M. Sun, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2017**, 17, 1466-1476.

[20] A. Di Pietro, G. Dayan, G. Conseil, E. Steinfeld, T. Krell, D. Trompier, H. Baubichon-Cortay, J.-M. Jault, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1999**, 32, 925-939.

[21] F. Ushigome, H. Takanaga, H. Matsuo, S. Yanai, K. Tsukimori, H. Nakano, T. Uchiumi, T. Nakamura, M. Kuwano, H. Ohtani, Y. Sawada, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 408, 1-10.

Um die Multiresistenzen zu überwinden, sind Wirkstoffe besonders interessant, die gezielt diese Transportproteine inhibieren können.^[22] Im Fall des P-Glykoproteins wird dies jedoch dadurch erschwert, dass für dieses weder ein exakter molekularer Transportmechanismus noch die genaue Struktur des Proteins bekannt ist.^[20]

Zum ersten Mal wurde eine Verbindung, die auch als Inhibitor auf das P-Glykoprotein wirkt, im Jahr 1981 beschrieben, hierbei handelt es sich um den Calcium-Kanal-Blocker Verapamil (**10**, Abbildung 4). Fünf Jahre später konnte gezeigt werden, dass auch das Immunsuppressivum Cyclosporin A (**11**) hemmend auf das P-Glykoprotein wirkt. Beide Substanzen hatten allerdings eine geringe Aktivität und Selektivität bezogen auf diesen Transporter.^[23]

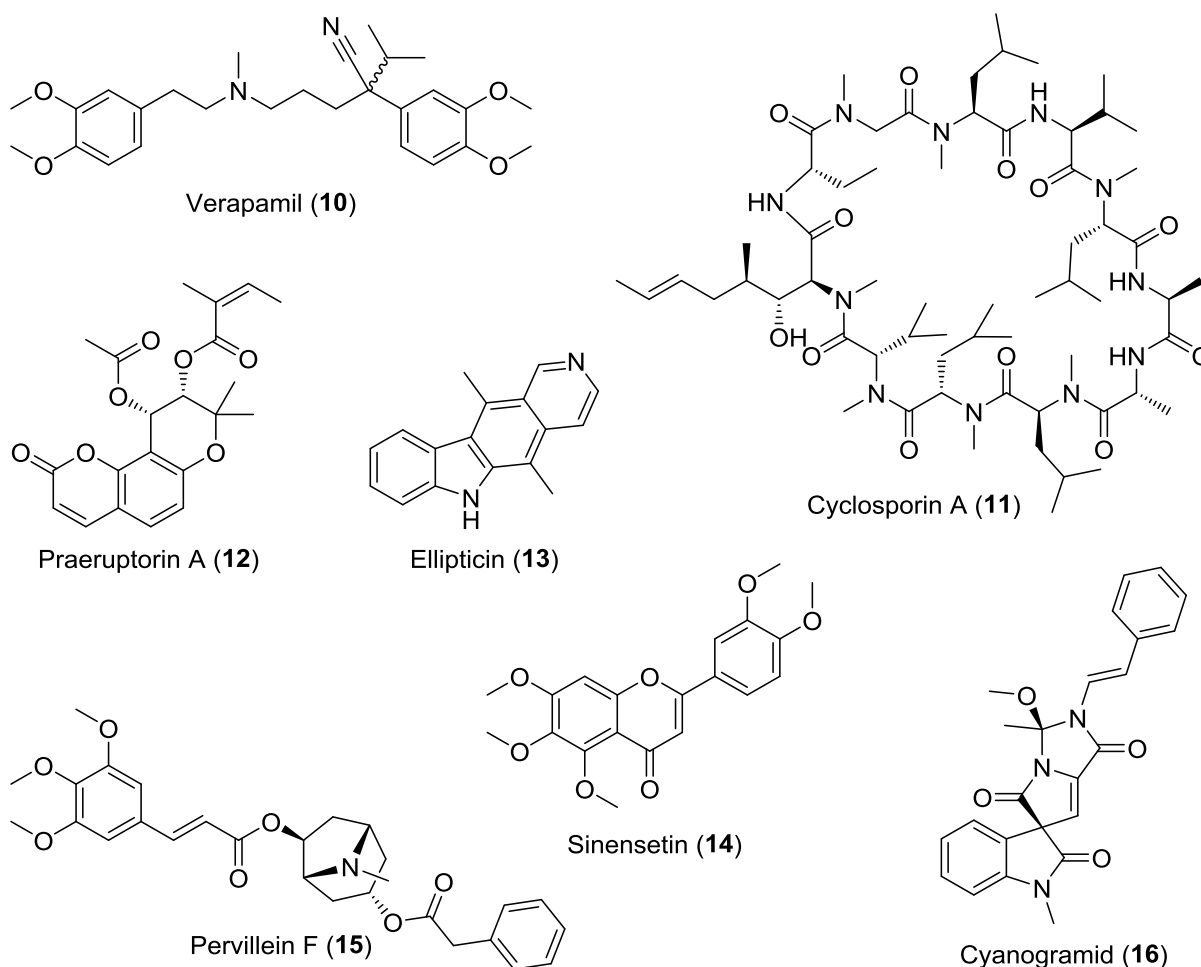


Abbildung 4. Strukturen der Naturstoffe Verapamil (**10**), Cyclosporin (**11**), Praeruptorin A (**12**), Ellipticin (**13**), Sinensetin (**14**), Pervillein F (**15**) und Cyanogramid (**16**) mit inhibitorischer Wirkung auf das P-Glykoprotein.

Es wird seitdem verstärkt auch nach Naturstoffen gesucht, die ebenfalls die Fähigkeit besitzen Multiresistenzen bei Krebszellen umzukehren. In den verschiedenen Naturstoffklassen sind bereits einige Vertreter mit diesen Eigenschaften bekannt, wie beispielsweise das Flavon

[22] J. Dinić, A. Podolski-Renić, T. Stanković, J. Banković, M. Pešić, *Curr. Pharm. Des.* **2015**, 21, 5589-5604.

[23] A. Palmeira, E. Sousa, M. H. Vasconcelos, M. M. Pinto, *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 1946-2025.

Sinensetin (**14**), welches aus Citrusfrüchten isoliert wurde.^[24] Das Cumarin Praeruptorin A (**12**), aus den Wurzeln der Pflanze *Peucedanum praeruptorum*,^[25] sowie das Indolalkaloid Ellipticin (**13**), aus dem Baum *Ochrosia* sp.,^[26] und das Tropanalkaloid Pervillein F (**15**), aus den Wurzeln der tropischen Pflanze *Erythroxylum pervillei*,^[27] zeigten ebenfalls Wirkung gegen Multiresistenzen.

Einer der aktuelleren Funde von Naturstoffen, die inhibierend auf das P-Glykoprotein und somit gegen Multiresistenzen wirken, ist das 3,3'-Pyrrolidinon-Spirooxindolalkaloid Cyanogramid (**16**) mit bakteriellem Ursprung,^[28] dessen Synthese im Rahmen dieser Arbeit untersucht wird.

2.2 Spirooxindolalkaloide

Das 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindol-Strukturmotiv bildet eine Familie an Alkaloid-Naturstoffen mit einer großen Bandbreite an biologischen Aktivitäten, sodass sowohl antimykotisch und antibakteriell wirksame Spirooxindole bekannt sind, aber auch Aktivitäten gegen Krebs, Tuberkulose und Malaria zu finden sind.^[29,30] Im Jahr 1968 konnte das erste hemiterpenoide Spirooxindolalkaloid mit dem Namen (±)-Elacomin (**17**, Abbildung 5) aus den Wurzeln des Busches *Elaeagnus commutata* isoliert werden.^[31] Dieser Naturstoff wurde erstmals im Jahr 1996 mittels Totalsynthese erhalten.^[32]

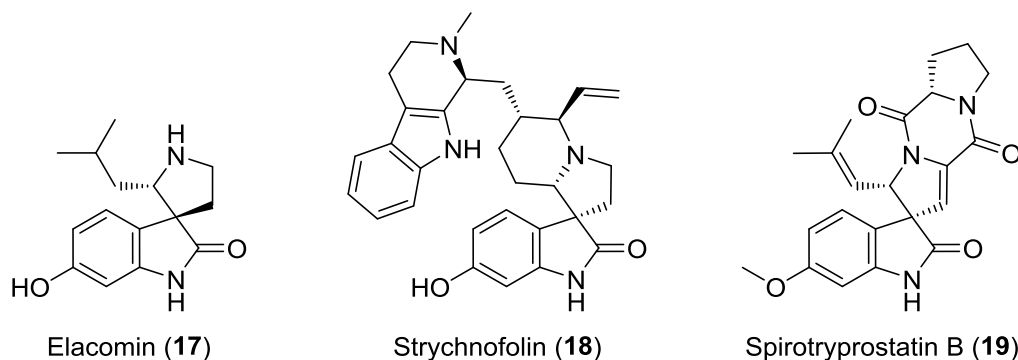


Abbildung 5. Strukturen der Spirooxindolalkaloide Elacomin (**17**), Strychnofolin (**18**) und Spirotryprostatin B (**19**).

- [24] C.-H. Choi, K.-H. Sun, C.-S. An, J.-C. Yoo, K.-S. Hahm, I.-H. Lee, J.-K. Sohng, Y.-C. Kim, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, 295, 832-840.
- [25] X. Shen, G. Chen, G. Zhu, W.-F. Fong, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7138-7145.
- [26] Y. Huang, P. E. Blower, C. Yang, C. Barbacioru, Z. Dai, Y. Zhang, J. J. Xiao, K. K. Chan, W. Sadée, *Pharmacogenomics J.* **2005**, 5, 112-125.
- [27] Q. Mi, B. Cui, E. Lim-Reyes, H. Chai, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, S. M. Swanson, *Anticancer Res.* **2003**, 23, 3607-3615.
- [28] P. Fu, F. Kong, X. Li, Y. Wang, W. Zhu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3708-3711.
- [29] C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8748-8758; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8902-8912.
- [30] S. S. Panda, R. A. Jones, P. Bachawala, P. P. Mohapatra, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2017**, 17, 1515-1536.
- [31] M. N. G. James, G. J. B. Williams, *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2407-2412.
- [32] C. Pellegrini, M. Weber, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 151-168.

Ein weiteres Beispiel der spirocyclischen Oxindolalkaloide ist das (–)-Strychnofolin (**18**), das schon 1978 von ANGENOT et al. aus den Blättern des Busches *Strychnos usambarensis* isoliert wurde und eine vielversprechende antimitotische Aktivität gegen Melanomzellen von Mäusen zeigte.^[33] Die erste Totalsynthese von (±)-Strychnofolin gelang CARREIRA et al. im Jahr 2002.^[34] Spirotryprostatin B (**19**) ist ein pentacyclisches Spirooxindolalkaloid, dass 1996 von OSADA et al. als Sekundärmetabolit des Pilzes *Aspergillus fumigatus* isoliert werden konnte. Untersuchungen zur Bioaktivität dieser Verbindung zeigten, dass sie den Zellcyclus von Säugetierzellen inhibieren kann.^[35] Dieser Naturstoff konnte im Jahr 2000 erstmals mittels Totalsynthese erhalten werden, insgesamt vier verschiedene Totalsynthesen für Spirotryprostatin B von GANESAN^[36], WILLIAMS^[37], DANISHEFSKY^[38] und OVERMAN^[39] wurden im dem Jahr veröffentlicht.

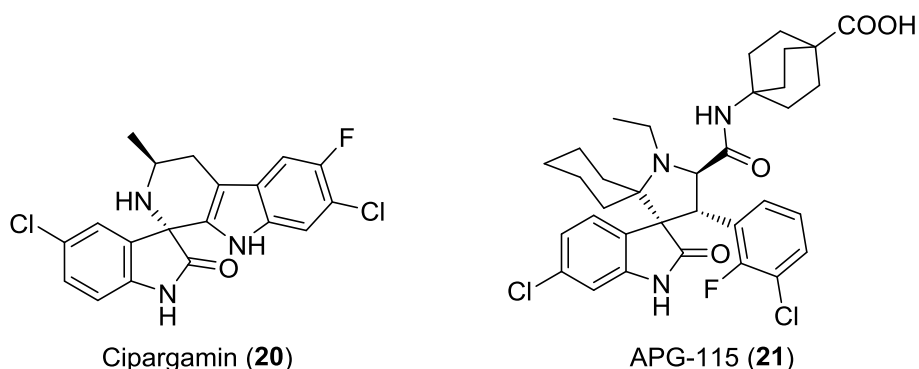


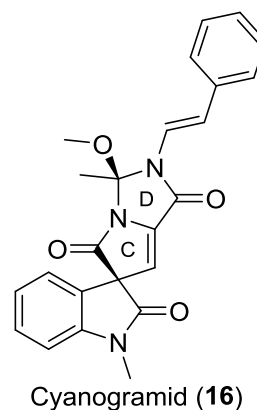
Abbildung 6. Strukturen der in klinischen Testphasen befindlichen Spirooxindole Cipargamin (**20**) und APG-115 (**21**).

Beim Spirooxindol-Grundgerüst handelt es sich um ein vielversprechendes Strukturelement für die moderne Arzneimittelforschung. Zurzeit sind einige Verbindungen mit einem solchen Strukturelement in klinischen Testphasen, wie beispielsweise das gegen Malaria wirkende Cipargamin (**20**, NITD609) und der MDM2-Inhibitor APG-115 (**21**) zur Tumorbekämpfung (Abbildung 6).^[40]

- [33] a) L. Agenot, *Plant. Med. Phytother.* **1978**, 12, 123-129; b) R. Bassleer, M. C. Depauw-Gillet, B. Massart, J.-M. Marnette, P. Wiliquet, M. Caprasse, L. Angenot, *Planta Med.* **1982**, 45, 123-126.
- [34] A. Lerchner, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14826-14827.
- [35] C. B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, 49, 832-835.
- [36] H. Wang, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4685-4693.
- [37] P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5666-5667.
- [38] F. von Nussbaum, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2175-2178; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2259-2262.
- [39] L. E. Overman, M. D. Rosen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4596-4599; *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4768-4771.
- [40] Y.-T. Yang, J.-F. Zhu, G. Liao, H.-J. Xu, B. Yu, *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 2233-2244.

2.3 Cyanogramid

Das marine Alkaloid Cyanogramid (**16**, Abbildung 7) wurde 2014 von ZHU et al. aus der Fermentationsbrühe des Actinobakteriums *Actinoalloteichus cyanogriseus* isoliert. Dieser Naturstoff weist eine bisher einzigartige tetracyclische Spiroindolinonpyrrol[1,2-*c*]imidazol-Grundstruktur auf, die im D-Ring eine Esteraminal-Teilstruktur enthält. Die absolute Konfiguration des Naturstoffes wurde mittels Berechnung der vier möglichen ECD-Spektren und deren Vergleich mit dem experimentell ermittelten Spektrum bestimmt.^[28]

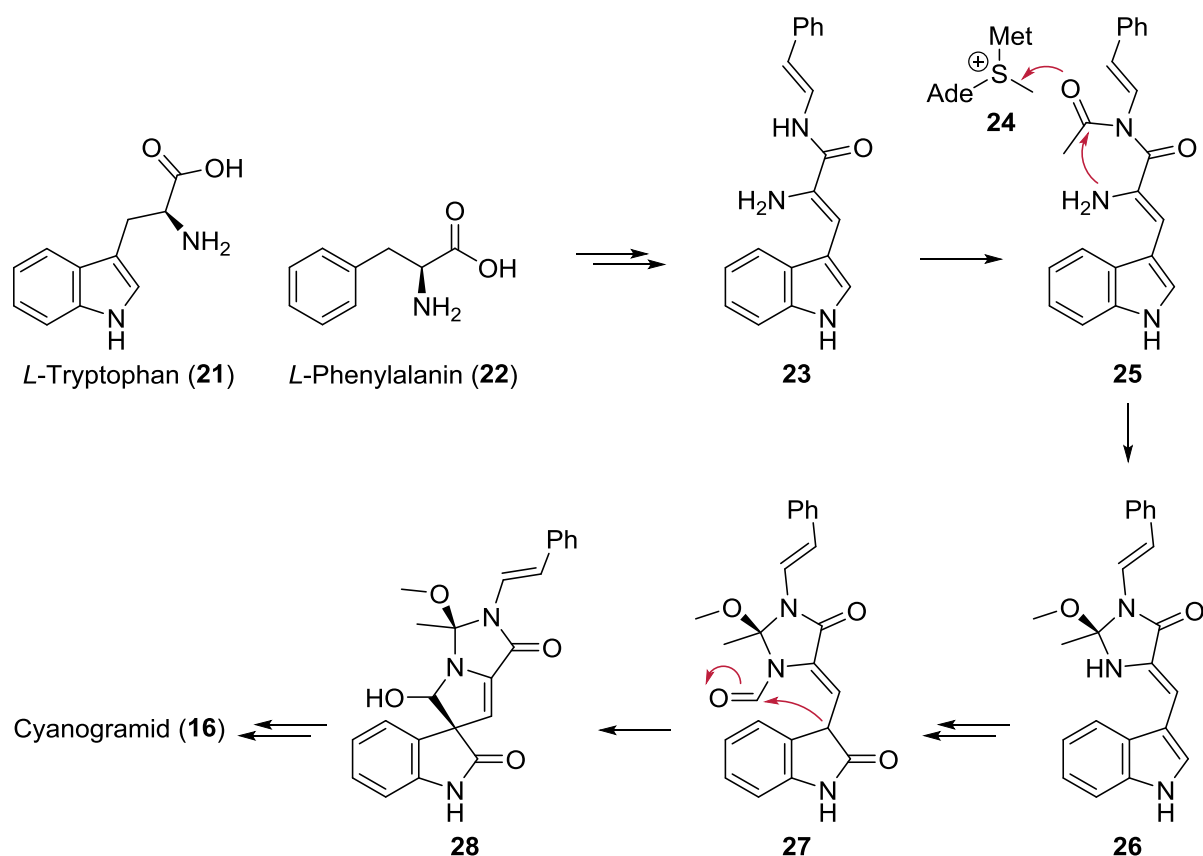


Erste Untersuchungen konnten zeigen, dass Cyanogramid (**16**) gegenüber den getesteten Krebszelllinien K562, MCF-7 und KB, sowie deren resistenten Varianten K562/A02, MCF-7/Adr und KB/VCR mittelmäßige Zytotoxizitäten mit IC₅₀-Werten von 12.9, 18.5, 16.8, 10.2, 36.0 und 25.6 μM aufweist. Allerdings konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich die Zytotoxizität von Adriamycin und Vincristin gegenüber den resistenten Varianten K562/A02, MCF-7/Adr und KB/VCR durch Zugabe von Cyanogramid (*c* = 5 μM) von 29.5, 33.2 und 1.2 μM auf 1.9, 0.8 und 0.1 μM (IC₅₀) steigern lassen. Dies entspricht einer Steigerung der Zytotoxizität um einen Faktor von 10-40. Dieser Effekt von Cyanogramid (**16**) auf die Zytostatikaresistenz der Krebszelllinien wird auf die Hemmung des P-Glykoprotein, dessen Ausprägung in den getesteten resistenten Krebszelllinien besonders hoch war, zurückgeführt.^[28]

Genau diese inhibitorische Aktivität macht Cyanogramid (**16**) zu einem interessanten Synthesziel für die Anwendung bei moderner Chemotherapie multiresistenter Krebszelllinien.

Neben der Isolierung von Cyanogramid (**16**) und ersten Biotests wurde von ZHU et al. außerdem ein Vorschlag für eine Biosynthese postuliert (Schema 7). Der biosynthetische Weg geht hierbei von einem Dipeptid von L-Tryptophan (**21**) und L-Phenylalanin (**22**) aus, welches durch Decarboxylierung und Dehydrierung in den Enamin-Enamid-Vorläufer **23** überführt wird. Anschließende Acetylierung erzeugt den Vorläufer **25**, dessen Enamid-Funktion durch einen intramolekularen Angriff an der Acetylgruppe und anschließender O-Methylierung mit SAM (**24**, S-Adenosylmethionin) die Esteraminalstruktur von Verbindung **26** generiert. Eine darauffolgende Formylierung des Oxazolidinon-Stickstoffes und Oxidation am Indol liefert das Oxindol-Derivat **27**. Durch einen Angriff der leicht deprotonierbaren Indolinon-3-Position an der Formylgruppe wird dann der C-Ring geschlossen und der Lactol-Vorläufer **28** erzeugt. Ausgehend von diesem liefern die folgende Oxidation und N-Methylierung schlussendlich das Cyanogramid (**16**).^[28]

Abbildung 7. Struktur von Cyanogramid (**16**).



Schema 7. Postulierte Biosynthese von Cyanogramid (16) nach ZHU et al.^[28]

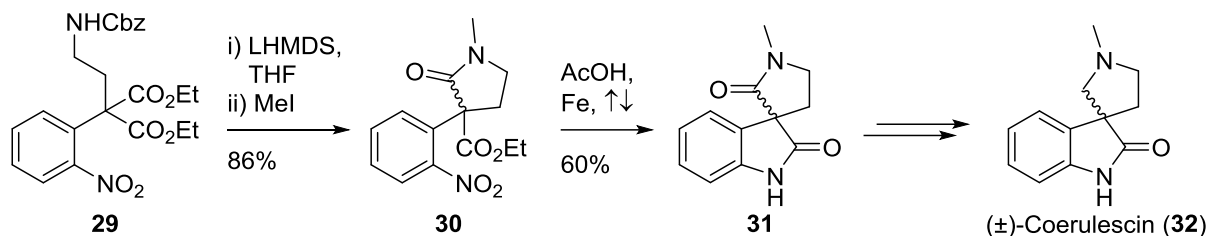
2.4 Ziele der Arbeit

Da bisher noch kein totalsynthetischer Zugang zu Cyanogramid (16) oder Ansätze zu dessen Synthese bekannt waren, sollte eine enantioselektive Syntheseroute für diesen Naturstoff entwickelt werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf den Aufbau des Imidazolidinon-D-Rings gelegt werden, da dieser mit seiner Esteraminal-Teilstruktur bisher in keinen weiteren Naturstoffen vorkommt. Des Weiteren sollte die Einführung der Styrylseitenkette mittels einer C-N-Kreuzkupplung erfolgen und eine Möglichkeit erforscht werden, die Doppelbindung im C-Ring des Cyanogramids (16) zu erzeugen. Eine reproduzierbare Totalsynthese könnte einen Zugang zu größeren Mengen des Naturstoffs ermöglichen, um weiterführende Tests zu dessen Bioaktivität durchführen zu können.

2.5 Stand der Forschung

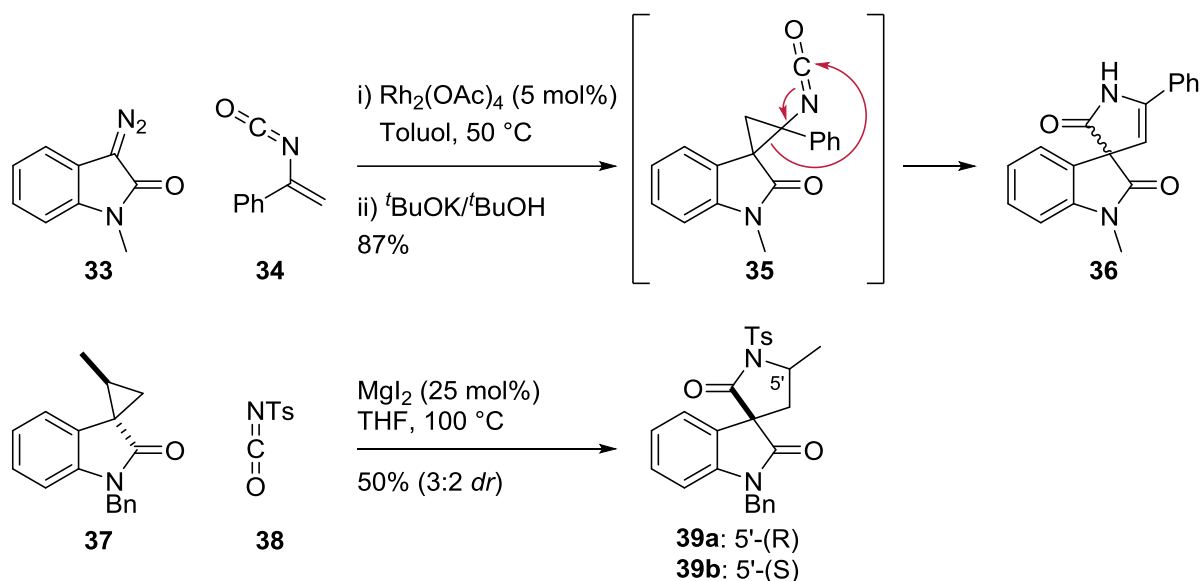
2.5.1 Spirocyclisierung

Da die 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindol-Struktur in der Naturstofffamilie der Oxindolalkaloide ein vielfach auftauchendes Strukturmotiv darstellt, sind bereits einige Methoden zum Aufbau dieses Spirocyclus untersucht worden.



Schema 8. Aufbau des Spirozentrums bei der formalen Synthese von (±)-Coerulescin (**32**) nach GALLAGHER et al.

Für die formale Synthese von (±)-Coerulescin (**32**) wurde von GALLAGHER et al. ein Ansatz gewählt, bei dem in einer zweistufigen Sequenz ausgehend vom geminalen Diester **29** zunächst der Pyrrolidinon-Ring und anschließend der Indol-Ring jeweils mittels intramolekularer Amidbildung gebildet wurden (Schema 8). Dieses Vorgehen erlaubte nicht die Kontrolle des Stereozentrums, lieferte allerdings einen einfachen Zugang zum Coerulescin-Vorläufer **32**.^[41]



Schema 9. Spirocyclisierung durch metallkatalysierte Reaktion von 3-Diazoindolinon **33** und 3-Cyclopropylindolinon **37** mit den Isocyanaten **34** und **38**.

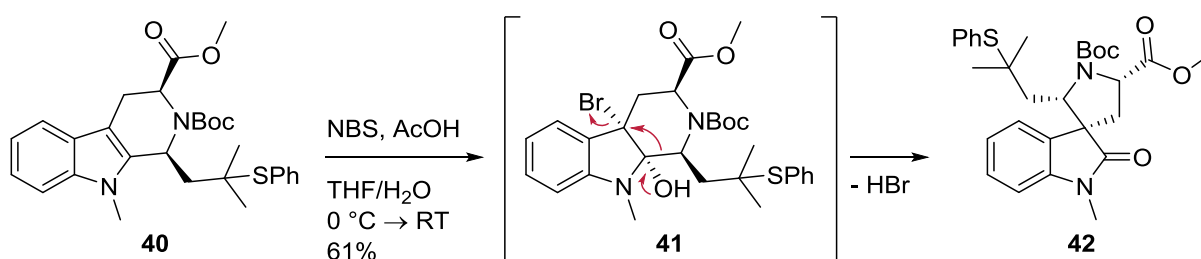
Auch ASHFELD et al. gelang die Synthese eines Spirocyclus **36**. Hierbei wurde das 3-Diazoindolinon **33** mit dem Isocyanat **34** unter Rhodiumkatalyse umgesetzt (Schema 9).

[41] C. Hirschhäuser, J. S. Parker, M. W. D. Perry, M. F. Haddow, T. Gallagher, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4846-4849.

Genauere Untersuchungen zeigten, dass die Bildung eines spirocyclischen Cyclopropan als Intermediat **35** dieser formalen [4+1]-Cycloaddition sehr wahrscheinlich ist.^[42]

CARREIRA et al. gingen bei ihren Studien zur Totalsynthese von (–)-Spirotryprostatin B ähnlich vor. Es wurde hierbei allerdings bereits von einem spirocyclischen 3-Cyclopropylindolinon **37** ausgegangen, welches mit Tosylisocyanat (**38**) magnesiumkatalysiert einer Ringerweiterung zum Spirocyclus **39a/39b** unterzogen wurde. Die Ringöffnung des Cyclopropan verlief hochgradig regioselektiv an der höher substituierten Bindung.^[43]

Neben der zuvor beschriebenen Ringerweiterung gibt es auch die Möglichkeit zur Synthese von 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindolen über die oxidative Umlagerung von β -Carbolin-Derivaten, so wie sie von DANISHEFSKY et al. bei der Totalsynthese von Spirotryprostatin A Anwendung fand (Schema 10). Aus dem β -Carbolin-Derivat **40** wurde durch Umsetzung mit NBS (*N*-Bromsuccinimid) zunächst als Intermediat das entsprechende Bromhydrin **41** gebildet, welches im Anschluss eine Umlagerung zum spirocyclischen Indolinon **42** eingeht.^[44]



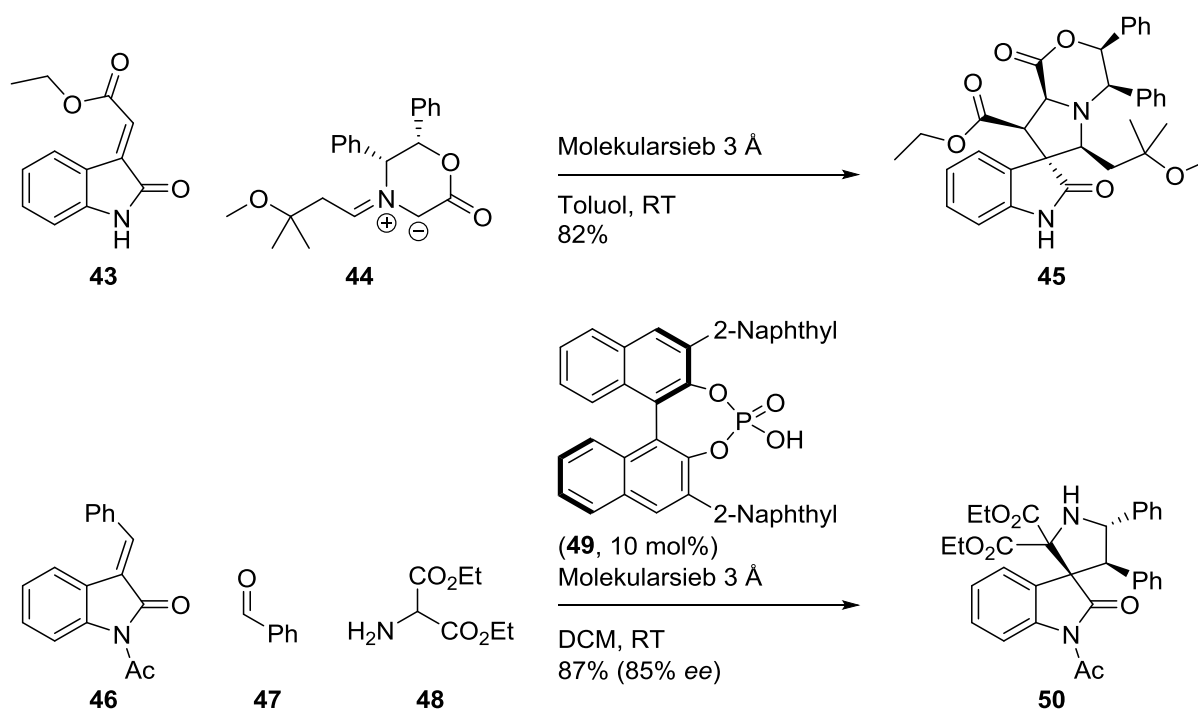
Schema 10. Oxidative Umlagerung des β -Carbolin-Derivats **40** zum 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindol **42**.

Eine weit verbreitete Methode ebenfalls zur Erzeugung eines 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindols stellt die Cycloaddition dar. Auf diese Weise wurde auch von WILLIAMS et al. der spirocyclische Vorläufer **45** bei der Totalsynthese von Spirotryprostatin B (**19**) hergestellt. Durch Umsetzung des Alkylidenindolinonesters **43** mit dem chiralen Azomethinylid **44** wurde der Tetracyclus **45** in einer Stufe erhalten (Schema 11). Die vier gebildeten stereogenen Zentren wurden hierbei substratkontrolliert aufgebaut.^[37]

[42] J. L. Meloche, B. L. Ashfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 6604-6608; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 6704-6708.

[43] C. Marti, M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11505-11515.

[44] S. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2147-2115.



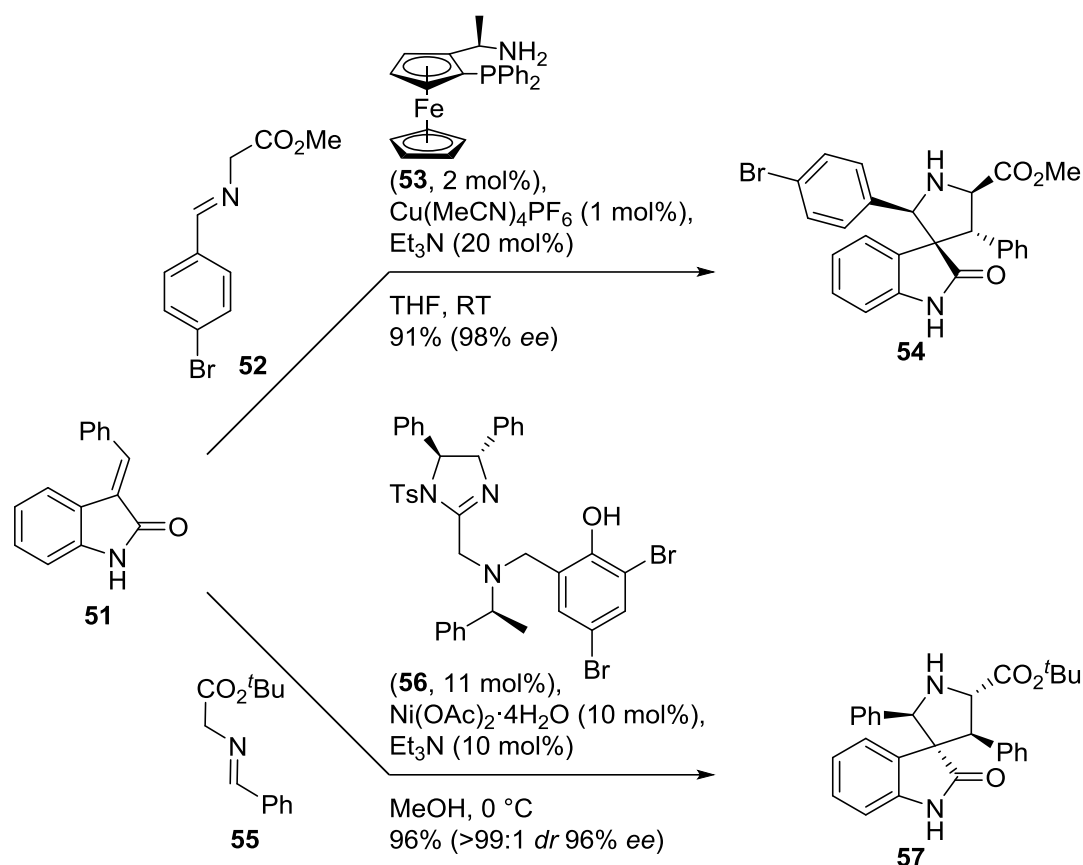
Schema 11. Zugang zu 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindolen mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition von Alkylidenindolinonen mit Azomethynyliden.

GONG et al. gelang die Synthese des Spirooxindols **50** ebenfalls durch Reaktion eines Alkylidenindolinons **46** mit einem Azomethynylid, welches aus Benzaldehyd (**47**) und Diethyl-2-aminomalonat (**48**) hergestellt wurde. Allerdings ging die Reaktion in diesem Fall nicht von einem chiralen Edukt aus, sondern es wurde die chirale von (*R*)-BINOL abgeleitete Phosphorsäure **49** als Katalysator eingesetzt.^[45]

In der Literatur gibt es auch einige Beispiele, bei denen für diese Cycloadditionen Metalkatalysatoren eingesetzt wurden. WALDMANN et al. verwendeten für ihre enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition einen Kupfer(II)-Katalysator mit einem N,P-Ferrocenylliganden **53** (Schema 12). Dabei beobachteten sie, dass die Regioselektivität der Cycloaddition mit dem Kupferkatalysator genau entgegengesetzt zur Regioselektivität der üblicherweise verwendeten 1,3-dipolaren Cycloaddition war, die durch BRØNSTED-Säure aktiviert wurde.^[46]

[45] X.-H. Chen, Q. Wei, S.-W. Luo, H. Xiao, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819-13825.

[46] A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735-740.



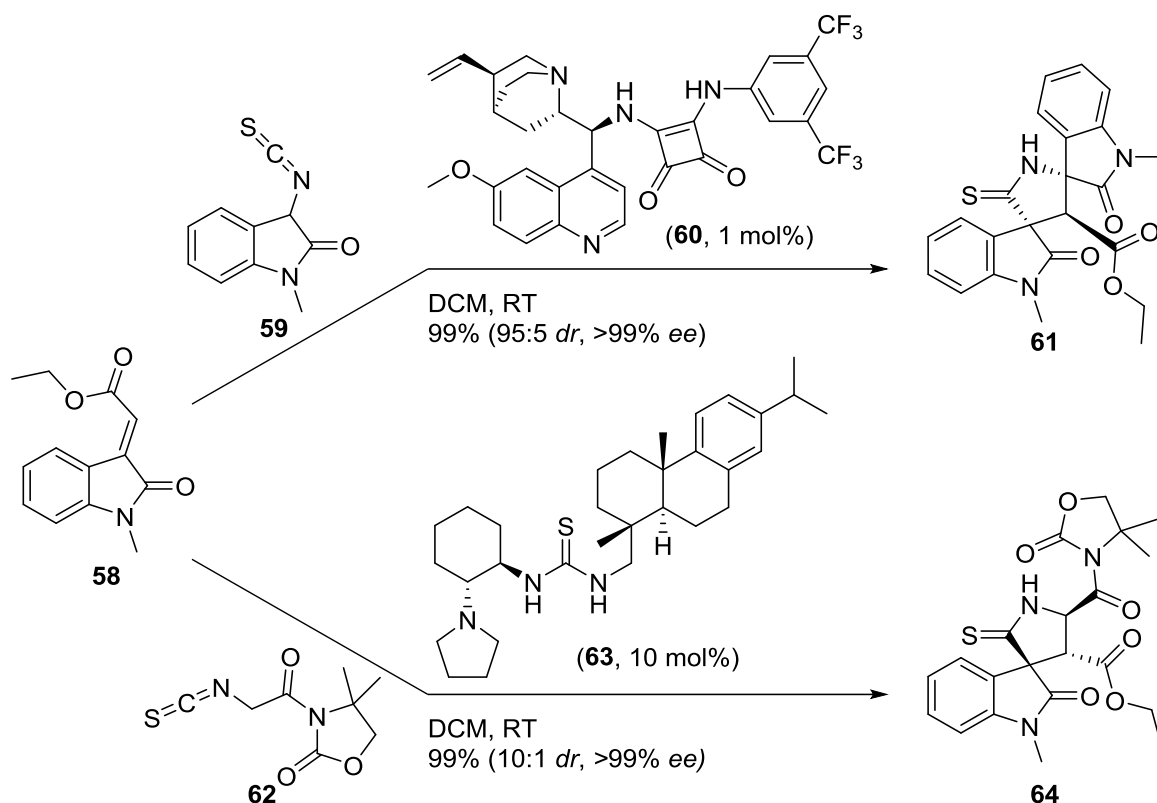
Schema 12. Metallkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Alkylidenindolinon **51** mit den Azomethinyliden **52** und **55**.

Auch ein Nickel(II)-Katalysator mit einem chiralen Imidazolin-Phenol-Liganden **56** fand bei der Synthese von 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindolen bereits Anwendung. ARAI et al. gelang es mit diesem den Spirocyclus **57** in sehr guter Enantio- und Diastereoselektivität aufzubauen.^[47]

Ein weiteres großes Feld an Katalysatoren, die bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen zur Bildung von spirocyclischen Oxindolen Anwendung finden, stellen chirale bifunktionale Organokatalysatoren dar. Für den Fall der Synthese eines Bisspirooxindols **61** aus dem Alkylidenindolinon **58** und dem 3-Isothiocyanatindolinon **59** verwendeten XIAO et al. einen von Squaramid abgeleiteten Organokatalysator **60** mit chiralem Rückgrat (Schema 13). Auf diese Weise konnten ausgehend von nicht-chiralen Edukten drei benachbarte Stereozentren mit sehr hoher Enantio- und sehr guter Diastereoselektivität in einem Schritt erzeugt werden.^[48]

[47] A. Awata, T. Arai, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8278-8282.

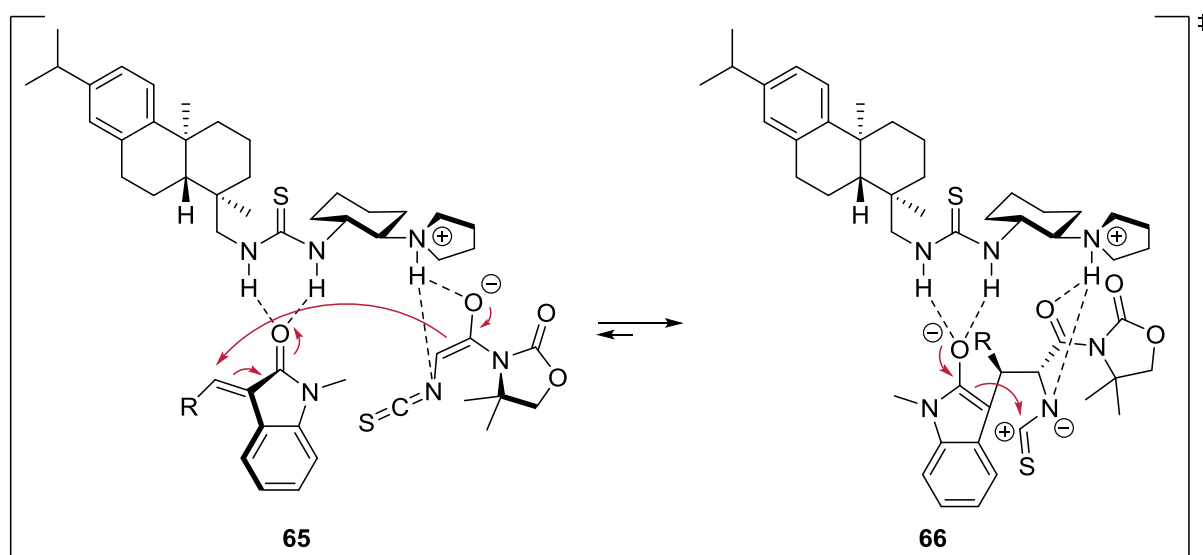
[48] a) F. Tan, H.-G. Cheng, B. Feng, Y.-Q. Zou, S.-W. Duan, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2071-2075; b) H. Wu, L.-L. Zhang, Z.-Q. Tian, Y.-D. Huang, Y.-M. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1747-1753.



Schema 13. Organokatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen von Alkylidenindolinonester **58** mit dem 3-Isothiocyanatindolinon **59** und dem α -Isothiocyanatimid **62**.

Ebenfalls einen chiralen Organokatalysator machten sich WANG et al. bei der Synthese des 3,3'-Pyrrolidinthion-Spirooxindols **64** zu nutze. Das tricyclische Rückgrat des chiralen Thioharnstoff-Katalysators **63** leitet sich in diesem Fall von (+)-Dehydroabietylamin ab. Mit diesem war es möglich ausgehend von Alkylidenindolinon **58** und dem α -Isothiocyanatimid **62** eine enantioselektive Michael-Additions/Cyclisierungs-Reaktion zum dicht funktionalisierten Spirocyclus **64** durchzuführen (Schema 13). Auch hierbei erfolgte die simultane Erzeugung von drei stereogenen Zentren in exzellenter Enantioselektivität bei gleichzeitig sehr guten Ausbeuten. Der von WANG et al. anhand von Studien postulierte Mechanismus dieser Reaktionssequenz verläuft schrittweise, es handelt sich also nicht um eine klassische 1,3-dipolare Cycloaddition. Das α -Isothiocyanat **62** wird zunächst durch die tertiäre Amin-Funktion des Katalysators **63** zum Enolat deprotoniert, welches dann nukleophil am Alkylidenindolinon **58** angreifen kann (Schema 14). Die Aktivierung des Alkylidenindolinons **58** erfolgt hierbei durch Wasserstoffbrückenbindungen zur Thioharnstoff-Funktion des Katalysators **63**. Durch den folgenden Angriff des Indolinons am Isothiocyanat im Übergangszustand **66** wird anschließend der Spirocyclus **64** gebildet.^[49]

[49] Y. Cao, X. Jiang, L. Liu, F. Shen, F. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9124-9127; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9290-9293.

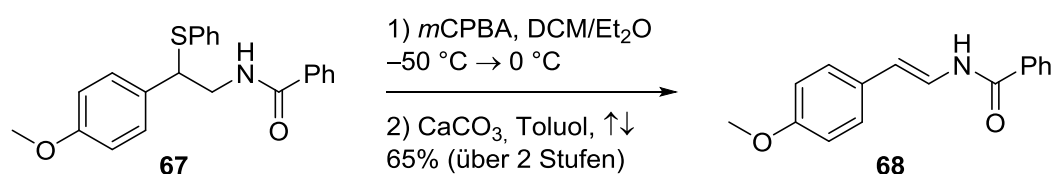


Schema 14. Postulierte Übergangszustände **65** und **66** der organokatalysierten Michael-Additions/Cyclisierungs-Reaktion nach WANG et al.

2.5.2 Kupfervermittelte C-N-Kupplungen

Einige Struktur motive tauchen immer wieder in Naturstoffen mit interessanten biologischen Aktivitäten auf. Neben dem 3,3'-Pyrrolidin-Spirooxindol-Gerüst (vgl. Kapitel 2.2/2.5.1) ist das Strukturmotiv des Enamids oftmals in Naturstoffen anzutreffen. Somit ist die Entwicklung von Synthesemethoden für solche Teilstrukturen, wie die auch im Cyanogramid (**16**) vorkommende Styrylamidseitenkette, vom synthetischen Standpunkt her durchaus interessant.

Ein simpler Zugang zu einem solchen Styrylamid **68** gelang SOMANATHAN et al. durch Oxidation des Benzylthioethers **67** mit *m*CPBA (*m*-Chlorperbenzoesäure) zum Sulfon und anschließender thermischer Eliminierung (Schema 15).^[50]

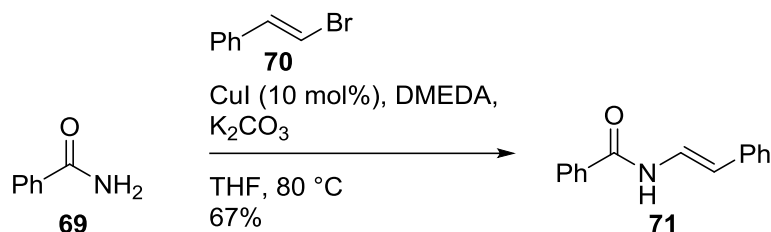


Schema 15. Oxidation des Benzylthioethers **67** und anschließende thermische Eliminierung zum Styrylamid **68**.

Eine der am weitesten verbreiteten Methoden zur Synthese von Enamiden stellt die kupferkatalysierte C-N-Kupplung nach BUCHWALD dar (Schema 16). Hierbei können primäre oder cyclisch eingebundene sekundäre Amide mit Aryl- oder Vinylhalogeniden zum entsprechenden Enamid umgesetzt werden. Die Reaktion läuft unter Kupferkatalyse ab und

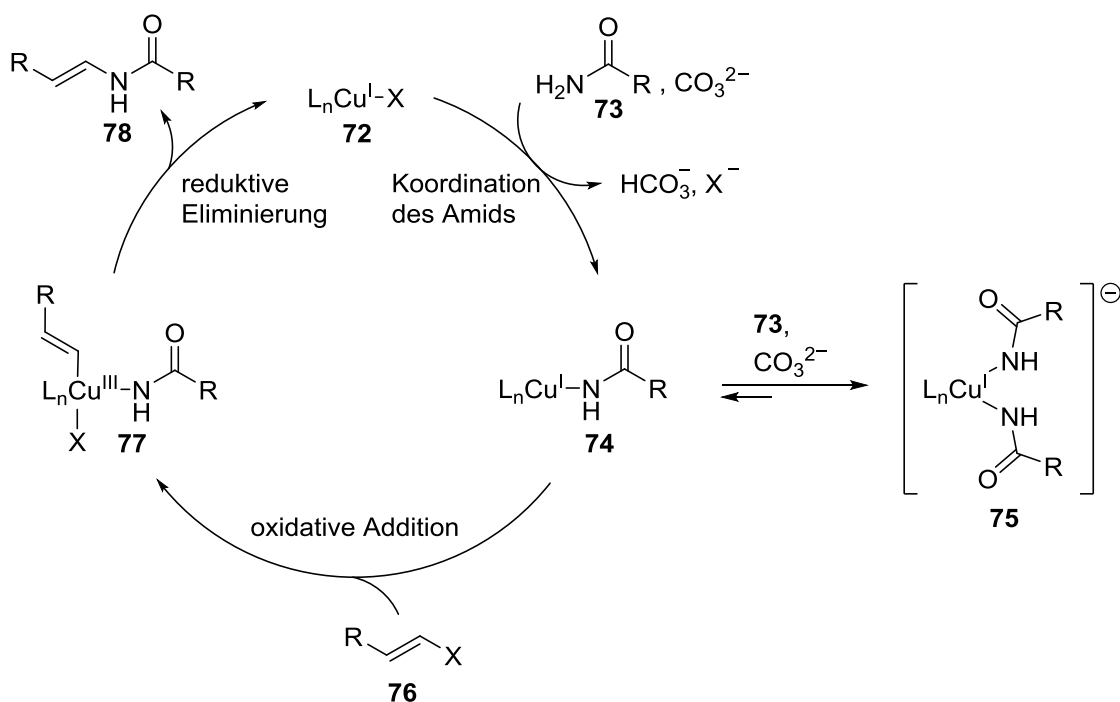
[50] J. Obrecht, L. Hellberg, R. Somanathan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1219-1220.

verwendet üblicherweise DMEDA (*N,N*-Dimethylethylendiamin) als Ligand, sowie Kalium- oder Cäsiumcarbonat als Base.^[51]



Schema 16. BUCHWALD-Kupplung von Benzamid (**69**) mit (*E*)- β -Bromstyrol (**70**).

Es wurden von BUCHWALD kinetische Untersuchungen hinsichtlich dieser Reaktion durchgeführt, die im Katalysezyklus (Schema 17) resultierten. Zunächst findet die Koordination des Amids **73** an den Kupfer-DMEDA-Komplex **72** statt. An das entstandene Amidat **74** kann das Vinylhalogenid **76** oxidativ addiert werden. Die Reaktionsrate dieser Amidierung sollte in etwa mit der Rate der Deprotonierung des Amids übereinstimmen, da es im Fall des im Überschuss vorliegenden deprotonierten Amids zur Bildung des unreaktiven Cuprat-Komplexes **75** kommt, der das Kupfer aus dem Katalysekreislauf entfernt. Nach der oxidativen Addition des Vinylhalogenids erfolgt dann die reduktive Eliminierung des Enamids **78**, wodurch der Kupferkatalysator **72** zurückgebildet wird.^[52]



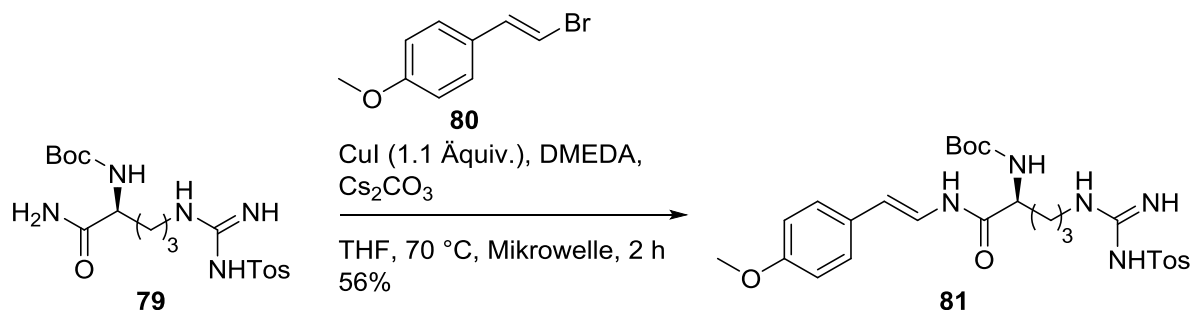
Schema 17. Katalysezyklus der BUCHWALD-Amidierung.

Die BUCHWALD-Kupplung wurde zuvor bereits in unserem Arbeitskreis auf die Kupplung des Aminosäureamid-Derivats **79** mit *p*-Bromvinylanisol (**80**) angewendet. Auf diese Weise konnte

[51] a) C. W. Cheung, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 7526-7537; b) A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428.

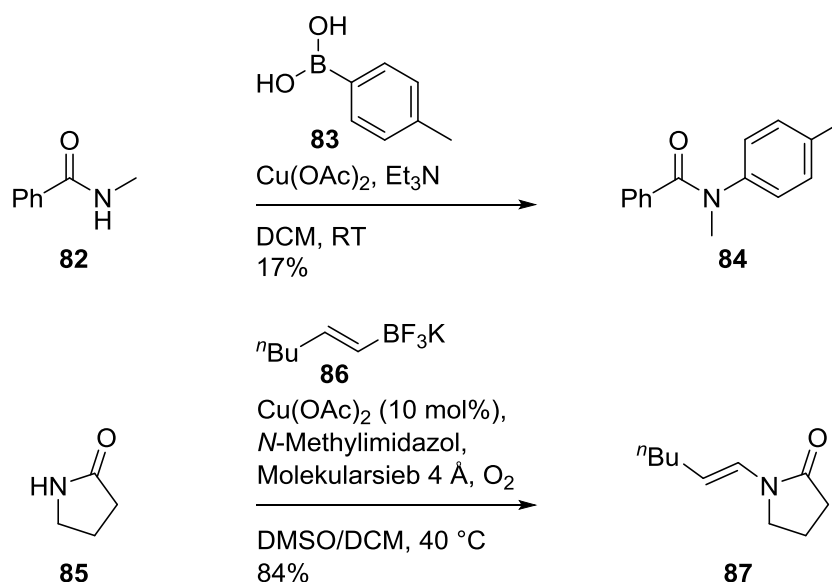
[52] E. R. Strieter, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 78-88.

das Argininenamid-Derivat **81** erhalten werden (Schema 18). Durch Verwendung von Mikrowellenstrahlung und stöchiometrische Verwendung von Kupferiodid konnte die Reaktionszeit im Falle des Arginin-Derivats **81** erheblich reduziert werden, was die erstmalige Totalsynthese des marinen Naturstoffs Parazoanthin F ermöglichte.^[53]



Schema 18. Anwendung der BUCHWALD-Reaktion auf Aminosäureamide.

Neben der Kupplung von Amidinen mit Aryl- oder Vinylhalogeniden sind aber auch noch C-N-Kupplungsmethoden bekannt, die andere funktionelle Gruppen als Halogenide als Kupplungspartner verwenden. Häufig werden auch Boronsäuren oder deren Derivate als Kupplungspartner eingesetzt. Von WINTERS et al. wurden C-N-Kupplungen an verschiedenen stickstoffhaltigen Substraten, wie Aminen, Amidinen, Imiden, Harnstoffen, Sulfonamiden und Carbamaten, unter kupfervermittelten Bedingung mit der Arylboronsäure **83** durchgeführt. Im Vergleich zu den anderen Substraten war hierbei die Ausbeute bei den Amidinen erheblich schlechter, allerdings wurden auch keine primären Amide untersucht, sondern ausschließlich sekundäre (Schema 19).^[54]



Schema 19. C-N-Kupplung der Amide **82** und **85** mit Arylboronsäure **83** und dem Kaliumtrifluorborat **86**.

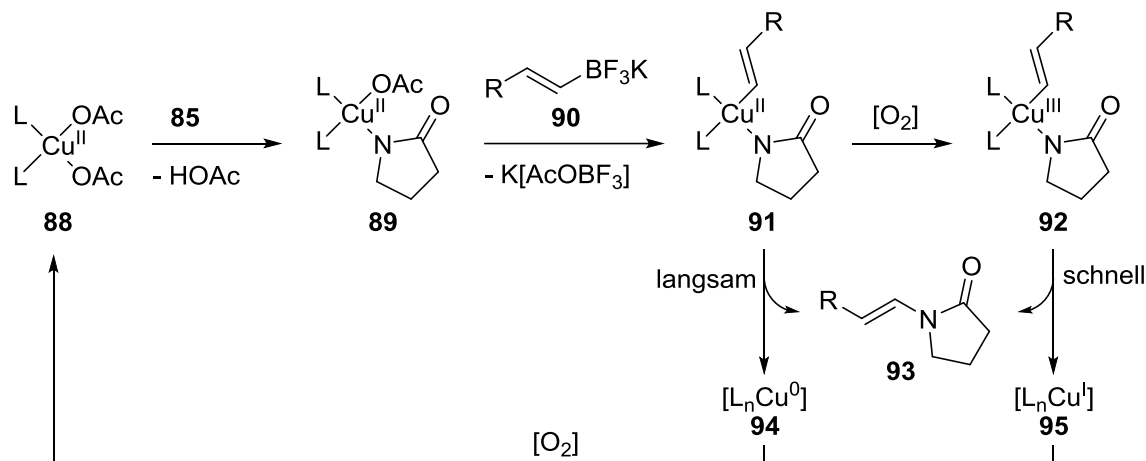
Sehr gute Ausbeuten hingegen bei gleichzeitig milden Reaktionsbedingungen konnten von BATEY et al. bei der kupferkatalysierten Umsetzung von Amidinen, wie dem Pyrrolidinon **85**, mit

[53] J. Wefer, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6370-6381.

[54] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936.

Kaliumtrifluorboraten **86** erhalten werden. Im Gegensatz zur zuvor beschriebenen BUCHWALD-Kupplung, wurde die C-N-Kupplung von BATEY unter Sauerstoffatmosphäre und in Abwesenheit einer Base durchgeführt.^[55]

Bei den BATEY-Bedingungen handelt es sich um eine Variante der CHAN-LAM-Kupplung, bei der Boronsäuren mit Aminen gekuppelt werden können, somit sind die mechanistischen Abläufe der Reaktionen wahrscheinlich auch ähnlich zueinander (Schema 20).^[56]



Schema 20. Möglicher Mechanismus der BATEY-Kupplung analog zum Mechanismus der CHAN-LAM-Kupplung.

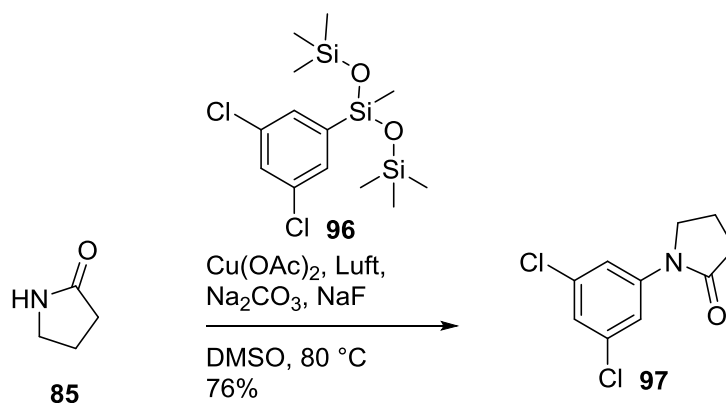
Zunächst wird die Koordination des Amids **85** an den Kupfer(II)-Komplex stattfinden. Anschließend wird das Kaliumtrifluorborat **90** durch den entstandenen Kupfer-Komplex **89** transmetalliert. In Abwesenheit von Sauerstoff kann das Enamid **93** aus dem Kupfer(II)-Komplex **91** reaktiv eliminiert werden, dieser Prozess findet allerdings sehr langsam statt. Ist eine Sauerstoffumgebung vorhanden, so wird der Kupfer(II)-Komplex **91** zur Kupfer(III)-Spezies **92** oxidiert, bei der die reductive Eliminierung des Enamids **93** wesentlich schneller abläuft. Die entstandenen reduzierten Kupferspezies **94** und **95** können daraufhin durch Sauerstoff wieder zum aktiven Kupfer(II)-Katalysator **88** oxidiert werden.

Als eine weitere Alternative zu den Boronsäuren als Kupplungspartner wurden von HARTWIG et al. Organotrisiloxane verwendet. Von ihnen wurde eine Reaktion untersucht, die Amide wie das Pyrrolidinon **85** mit einem Arylheptamethyltrisiloxan **96** unter kupfervermittelten Bedingungen in Anwesenheit einer Fluoridquelle kuppelt (Schema 21). Unter diesen Bedingungen konnten neben Amidinen auch Sulfonamide sowie aromatische und aliphatische Amine umgesetzt werden. Die Organotrisiloxane sind hierbei nicht toxisch, günstiger und stabiler als die analogen Boronsäuren.^[57]

[55] Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2109-2112; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2139-2142.

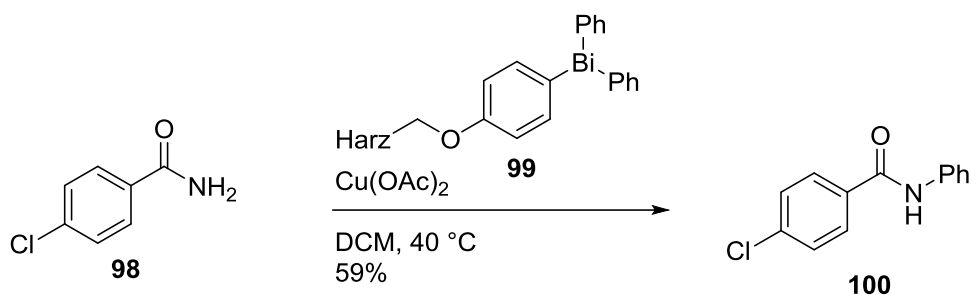
[56] P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. M. T. Chan, A. Combs, *Synlett.* **2000**, 5, 674-676.

[57] J. Morstein, E. D. Kalkman, C. Cheng, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5244-5247.



Schema 21. Oxidative Kupplung von Pyrrolidinon **85** mit Arylheptamethyltrisiloxan **96**.

Ein eher ungewöhnlicher Zugang der C-N-Kupplung gelang RUHLAND et al. mit einer kupferkatalysierten Festphasensynthese. Als Kupplungspartner wurde in diesem Fall ein an MERRIFIELD-Harz gebundenes Triarylbi-mutan **99** verwendet (Schema 22). Eine Kupplung konnte bei einer Breite an Substraten in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden. Mitunter konnten Amide, Imide, Carbamate, aber auch aliphatische und olefinische Amine gekuppelt werden.^[58]

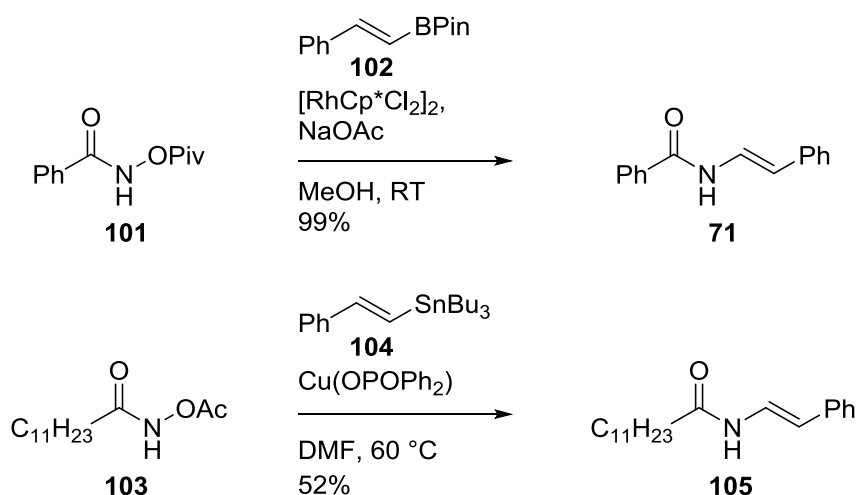


Schema 22. Kupferkatalysierte Festphasen C-N-Kupplung von Amid **98** mit dem Bismutan **99**.

Eine von LIEBESKIND et al. entwickelte Methode zum Aufbau von Enamiden geht nicht, wie zuvor dargestellt, von den Amiden aus, sondern von entsprechenden O-acylierten Hydroxamsäuren **101**, diese können mit Alkenylstannanen oder -boronaten **102** umgesetzt werden (Schema 23). Die Reaktion läuft rhodiumkatalysiert schon unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur ab und lieferte sehr gute Ausbeuten in fast allen untersuchten Fällen. Ebenso weist die Reaktion eine weitgehende Toleranz vieler funktioneller Gruppen auf, so wurden beispielsweise selbst Halogene toleriert.^[59]

[58] L. K. Rasmussen, M. Begtrup, T. Ruhland, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6890-6893.

[59] C. Feng, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3444-3447.



Schema 23. C-N-Kupplungen der O-acylierten Hydroxamsäuren **101** und **103** mit dem Boronat **102** sowie dem Stannan **104**.

Auch LOH et al. gingen bei ihrer C-N-Kupplung von einer O-acylierten Hydroxamsäure **103** aus. Der Kupplungspartner war in diesem Falle das Styrylstannan **104**. Die Reaktion fand kupfervermittelt statt, hierfür wurden zwei Äquivalente Kupfer(I)diphenylphosphinat verwendet. Auf Verwendung einer Base wurde hier vollkommen verzichtet.^[60]

Für die Synthese des Enamids **107** nutzten GOOßEN et al. die Hydroamidierung von Phenylacetylen **106** mit Pyrrolidinon **85**. Hierfür wurde ein Rutheniumkatalysator mit Phosphanliganden verwendet. Es konnte beobachtet werden, dass die Verwendung von bidentaten Phosphanliganden eine *Z*-selektive Addition bewirkt, wohingegen die Reaktion mit Tributylphosphan als Ligand und DMAP (4-*N,N*-Dimethylaminopyridin) eine *E*-Selektivität bewirkt. Vorteile dieser Synthesemethode bestehen in der guten Atomökonomie und Zugänglichkeit der Edukte.^[61]

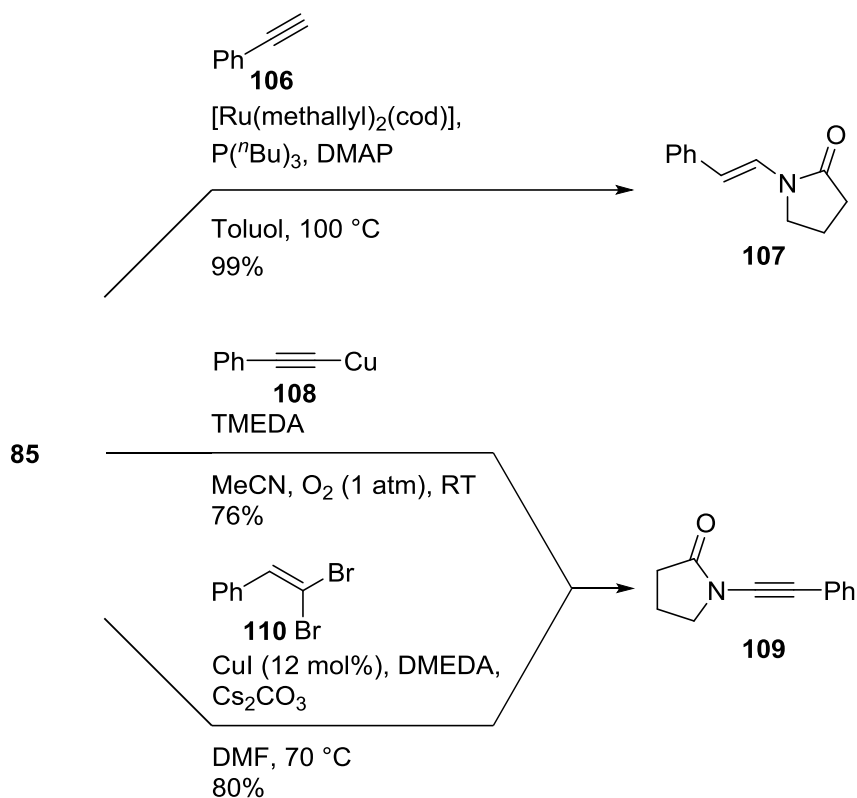
Neben den Enamiden sind auch Inamide eine interessante Stoffklasse, die sich mittels C-N-Kupplungen erzeugen lassen. Inamide weisen aufgrund der direkten Nachbarschaft des Stickstoffs eine starke Polarisierung der Dreifachbindung auf, die sich synthetisch für regioselektive Funktionalisierungen verwenden lässt. Mit einer Methode nach EVANO et al. lässt sich das Inamid **109** durch Reaktion von Pyrrolidinon **85** mit einem entsprechenden Kupferacetylid **108** unter Sauerstoffatmosphäre herstellen (Schema 24).

TMEDA (*N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin) zeigte als Ligand bei der Reaktion die geringste Tendenz zur Bildung eines Homokupplungsprodukts. Die Kupferacetylide wurden direkt aus dem terminalen Alkin und Kupfersulfat in Anwesenheit von wässrigem Ammoniak und Kaliumcarbonat synthetisiert.^[62]

[60] Z. Zhang, Y. Yu, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3005-3008.

[61] a) L. J. Gooßen, J. E. Rauhaus, G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042-4045; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4110-4113; b) L. J. Gooßen, K. S. M. Salih, M. Blanchot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492-8495; *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 8492-8495.

[62] K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756-760.



Schema 24. C-N-Kupplung von Pyrrolidinon **85** mit den Alkinderivaten **106** und **108** sowie mit dem 1,1-Dibromalken **110**.

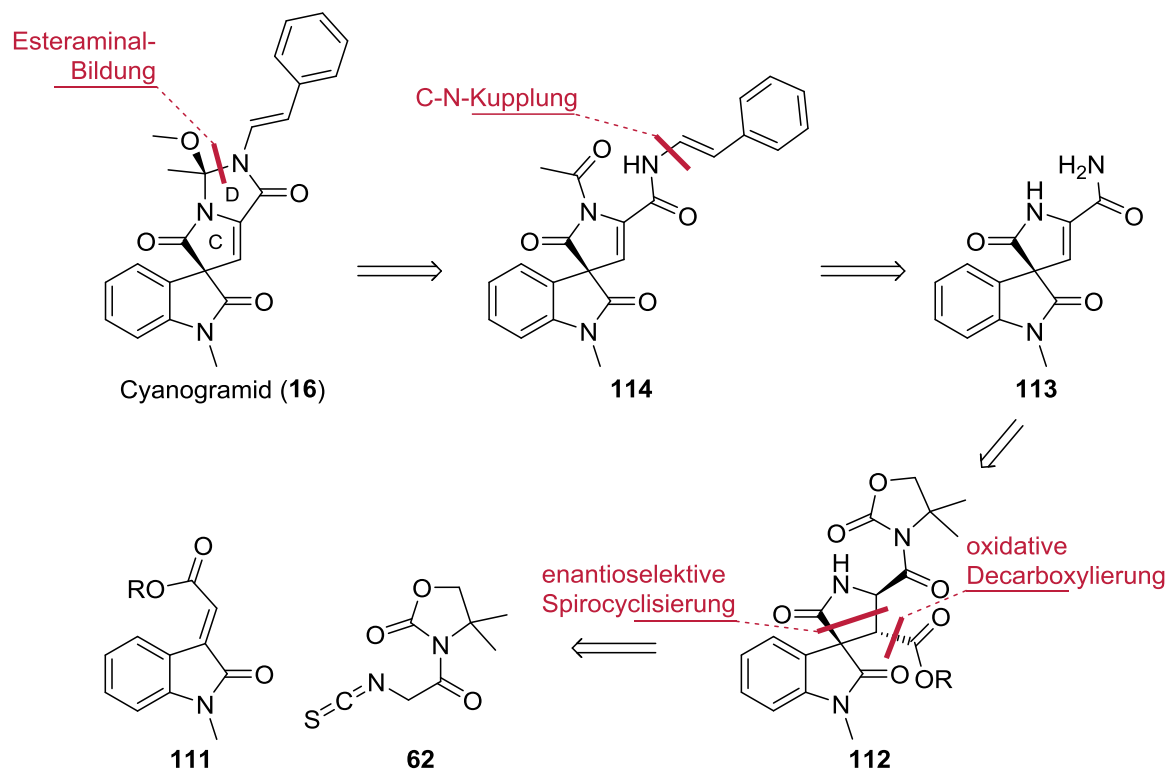
Eine andere Methode Inamide zu erzeugen ebenfalls von EVANO et al., nutzt eine BUCHWALD-artige C-N-Kupplung eines 1,1-Dibromalkens **110** mit einem Amid **85**. Kupferiodid dient hierbei als Katalysator mit DMEDA als Ligand und Cäsiumcarbonat als Base. Neben der C-N-Kupplung führt die Anwesenheit des weiteren Bromatoms am Alken unter basischen Bedingungen zur Eliminierung von Bromwasserstoff, die in der Bildung des Inamids **109** resultiert.^[63]

[63] K. Jouvin, A. Coste, A. Bayle, F. Legrand, G. Karthikeyan, K. Tadiparthi, G. Evano, *Organometallics* **2012**, 31, 7933-7947.

3 Resultate und Diskussion

3.1 Retrosynthetische Analyse

Cyanogramid (**16**) lässt sich retrosynthetisch auf das Alkylidenindolinon **111** und das α -Isothiocyanatimid **62** zurückführen, welche in einer enantioselektiven Spirocyclisierung zum Spirocyclus **112** reagieren (Schema 25). Die Doppelbindung der Pyrrolons **113** ließe sich anschließend mittels einer oxidativen Decarboxylierung der Ester-Funktion mittels eines BARTON-Esters einführen.



Schema 25. Retrosynthetische Betrachtung der Totalsynthese von Cyanogramid (**16**).

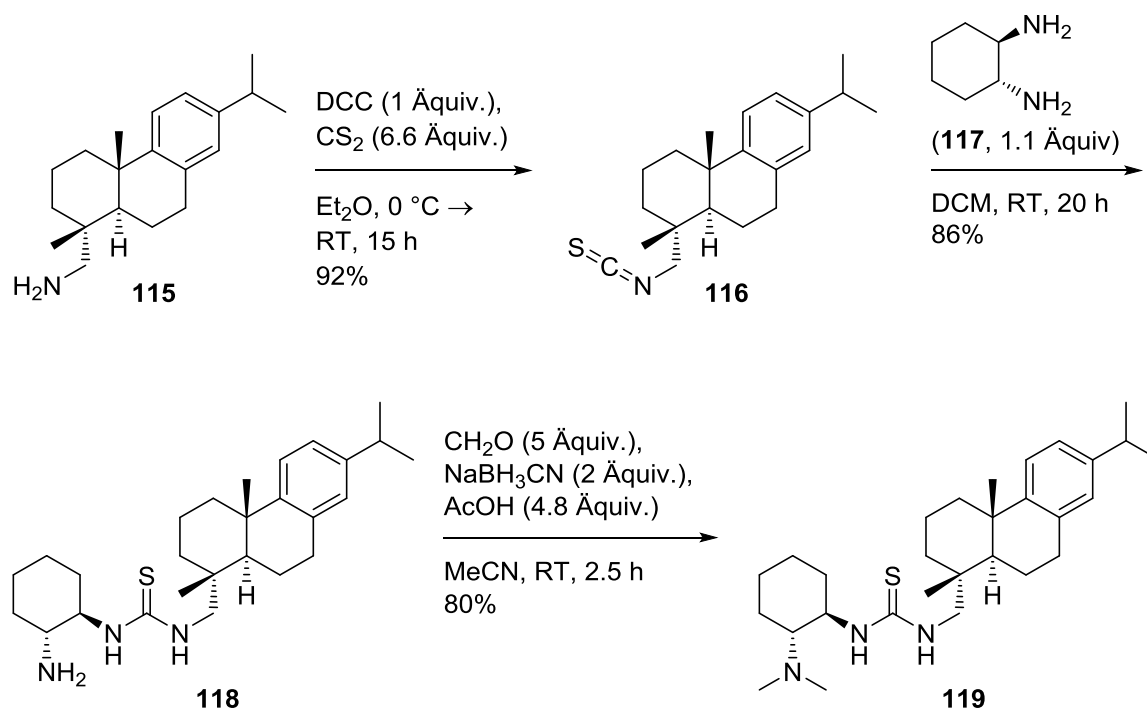
Die Installation der Styrylseitenkette könnte über eine kupfervermittelte Kupplung zwischen (*E*)- β -Bromstyrol und dem primären Amid von **113** erfolgen. Die Bildung der Esteraminalstruktur im D-Ring von Cyanogramid (**16**) soll schließlich durch Addition von Methanol zur geschlossenen Form des acylierten Pyrrolons **114** erreicht werden.

3.2 Spirocyclisierung

Der Aufbau des Spirozentrums wurde durch eine enantioselektive Michael/Cyclisierungs-Reaktion nach WANG et al., ausgehend von einem Alkylidenindolinon **111** und dem α -Isothiocyanatimid **62**, erreicht.^[49] Als chiraler Katalysator für diese Reaktion wurde, wie auch schon in Arbeiten von WANG et al. beschrieben, ein bifunktionaler Thioharnstoff verwendet, dessen Synthese im Folgenden beschrieben ist.

3.2.1 Synthese des chiralen Thioharnstoffs als Katalysator für die enantioselektive Spirocyclisierung

Der von (+)-Dehydroabietylamin (**115**, Leelamin) abgeleitete Thioharnstoff **119** wurde gemäß Schema 26 hergestellt. Dieser zeigte in Untersuchungen von WANG et al. eine etwas geringere Ausbeute bei der Spirocyclisierung als das Analogon, welches statt der Dimethylamin-Funktion mit einem Pyrrolidin substituiert war (vgl. **63**, Schema 13). Der Thioharnstoff **119** hatte jedoch gegenüber dem mit Pyrrolidin substituierten Thioharnstoff **63** den Vorteil, dass er in weniger Stufen von kommerziell erhältlichen Edukten zugänglich und auch in größeren Mengen leicht zu synthetisieren war. Daher wurde der Thioharnstoff **119** für nachfolgende Untersuchungen genutzt.



Schema 26. Synthese des chiralen Thioharnstoff-Katalysators **119**.

Es wurde von technischem (+)-Dehydroabietylamin (**115**, 60%ig) ausgegangen, welches zunächst nach einer Methode von CHENEY et al. aufgereinigt wurde.^[64] Hierbei wurde das Amin **115** mit Essigsäure in Toluol acetyliert und gefällt. Nach Umkristallisation aus Toluol wurde die Acetylgruppe mit verdünnter Natronlauge (10%ig) wieder abgespalten und das

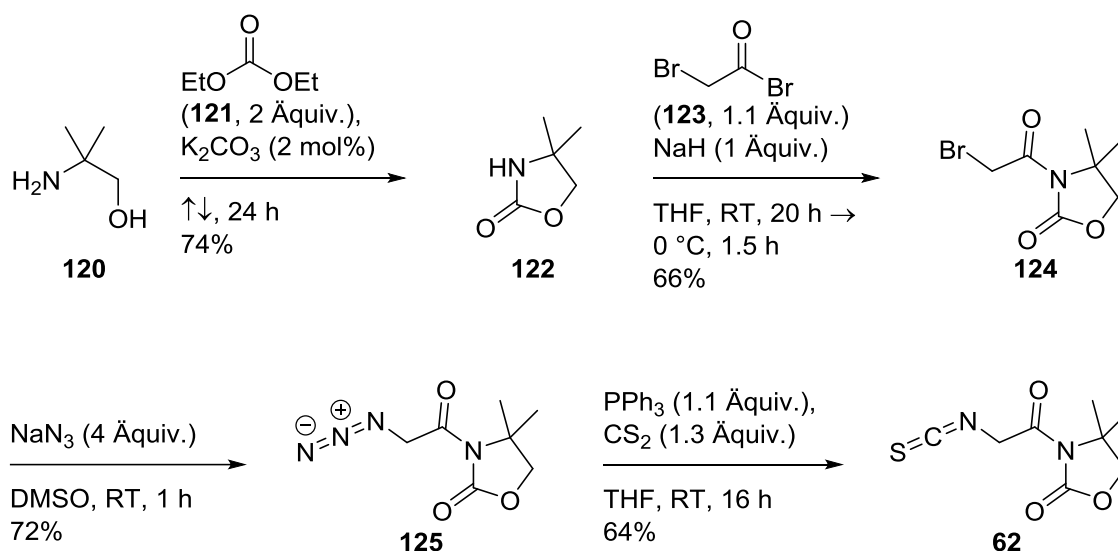
[64] W. J. Gottstein, L.C. Cheney, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2072.

aufgereinigtes (+)-Dehydroabietylamin (**115**) erhalten. Aus diesem wurde dann zuerst mit DCC (*N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid) und Kohlenstoffdisulfid das entsprechende Isothiocyanat **116** hergestellt, das anschließend durch Reaktion mit (1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diamin (**117**) in einer sehr guten Ausbeute von 92% zum Thioharnstoff **118** umgesetzt wurde.^[65]

Die Methylgruppen der Aminogruppe von **119** wurden im Anschluss durch reduktive Aminierung von Formaldehyd mit dem Amin **118** und Natriumcyanoborhydrid hergestellt. In der Sequenz von WANG et al. wurde der Thioharnstoff-Katalysator **63** nicht über eine reduktive Aminierung von **118**, sondern durch direkte Umsetzung von **116** mit einem dimethylierten Cyclohexyldiamin hergestellt. Die in Schema 26 beschriebene Sequenz hatte allerdings den Vorteil, dass sich in nur drei Stufen ausgehend von (+)-Dehydroabietylamin (**115**) der Thioharnstoff-Katalysator **119** im Multigramm-Maßstab und in einer Gesamtausbeute von 63% herstellen ließ. Hierbei konnte auf eine aufwändige Monoschüttung, Alkylierung und Entschüttung des (1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diamins (**117**) über mehrere Stufen, wie beispielsweise in einer Sequenz von Li et al., verzichtet werden.^[66]

3.2.2 Synthesen des α -Isothiocyanatimids und der Alkylidenindolinonester

Nachfolgend wurden als Edukte für die Spirocyclisierung das α -Isothiocyanatimid **62** sowie die Alkylidenindolinonester **58**, **129** und **130** synthetisiert. Die Synthese des α -Isothiocyanatimids **62** nach SEIDEL et al. ging vom kommerziell erhältlichen Aminoalkohol **120** aus (Schema 27), der im ersten Schritt mit Diethylcarbonat (**121**) zum Oxazolidinon **122**^[67] cyclisiert wurde.^[68]



Schema 27. Synthese des α -Isothiocyanatimids **62** nach SEIDEL et al.

[65] a) X.-X. Jiang, Y.-F. Zhang, A.S.C. Chan, R. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 153-156; b) X.-X. Jiang, Y.-F. Zhang, X. Liu, G. Zhang, L.-H. Lai, L.-P. Wu, J.-N. Zhang, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562.

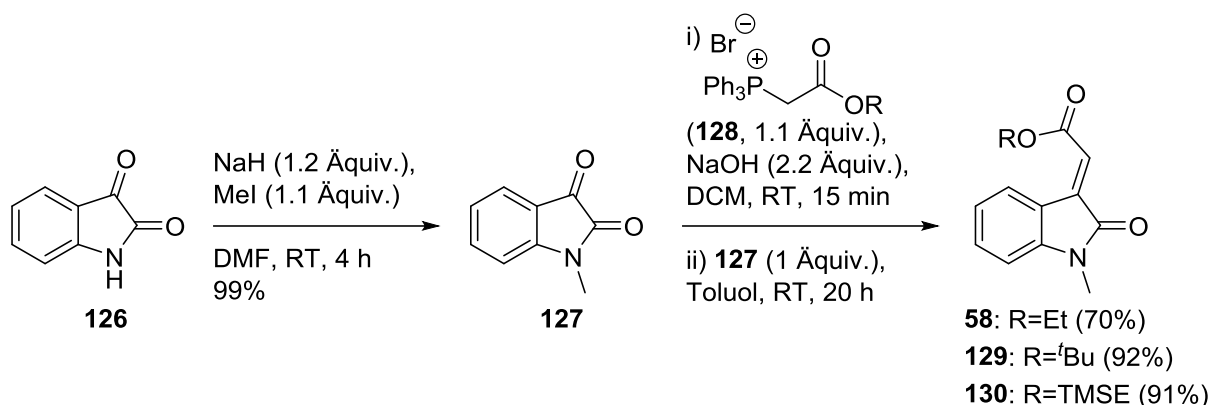
[66] G. Chen, X. Fu, C. Wu, C. Li, *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 1069-1087.

[67] Y. Ito, A. Sasaki, K. Tamoto, M. Sunagawa, S. Terashima, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2801-2820.

[68] L. Li, E. G. Klauber; D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12248-12249.

Durch anschließende Acylierung mit Bromacetyl bromid (**123**) wurde das Bromid **124** erhalten, welches mit Natriumazid in das entsprechende Azid **125** überführt wurde. Nach Umsetzung des Azids **125** mit Triphenylphosphan und Kohlenstoffdisulfid in einer STAUDINGER-artigen Reaktion wurde das α -Isothiocyanatimid **62** in 23% Ausbeute über vier Stufen erhalten.

Die Alkylidenindolinone **58**, **129** und **130** wurden ausgehend von kommerziell erhältlichem *N*-Methylisatin (**126**) hergestellt (Schema 28). Hierzu wurde zuerst eine Methylierung mit Iodmethan und Natriumhydrid zum *N*-Methylisatin (**127**) durchgeführt,^[69] welches dann in einer WITTIG-Reaktion mit den Yliden der Phosphoniumsalze **128** (R= Et,^[70] *tert*-Bu,^[71] TMSE^[72]) zu den Alkylidenindolinonestern **58**^[65], **129**^[65] und **130** umgesetzt wurde. Die Ausbeuten der erhaltenen Ester waren hierbei mit 70-92% sehr gut.



Schema 28. Synthese der Alkylidenindolinonester **58**, **129** und **130**.

Die Ester **58** und **129** wurden von WANG et al. bereits für ihre organokatalysierte Spirocyclisierung verwendet. Da es allerdings mit beiden Estern zu Problemen bei deren Spaltung, sowie zu Instabilitäten kam, wurde für spätere Untersuchungen der TMSE-Ester **130** verwendet. Der hier erstmals synthetisierte TMSE-Ester **130** wurde bisher noch nicht in Spirocyclisierungen eingesetzt, wies aber unter den meisten Reaktionsbedingungen eine hohe Stabilität auf und lies sich mit geeigneten Methoden in guten Ausbeuten spalten.

3.2.3 Enantioselektive Synthese der Spirooxindole

Ausgehend von den zuvor synthetisierten Alkylidenindolinonen **58**, **129** und **130** sowie dem α -Isothiocyanatimid **62** wurde nun die enantioselektive Spirocyclisierung durchgeführt (Schema 29). Die Alkylidenindolinone **58**, **129** und **130** wurden zusammen mit dem α -Isothiocyanatimid **62** und 10 mol% des chiralen Thioharnstoff-Katalysators **119** in DCM (Dichlormethan) vorgelegt. Schon nach einigen Stunden konnte eine Farbänderung der Reaktionslösung festgestellt werden, die die Umsetzung der intensiv orange gefärbten Alkylidenindolinone visualisierte. Mittels Dünnschichtchromatographie konnte nach einer

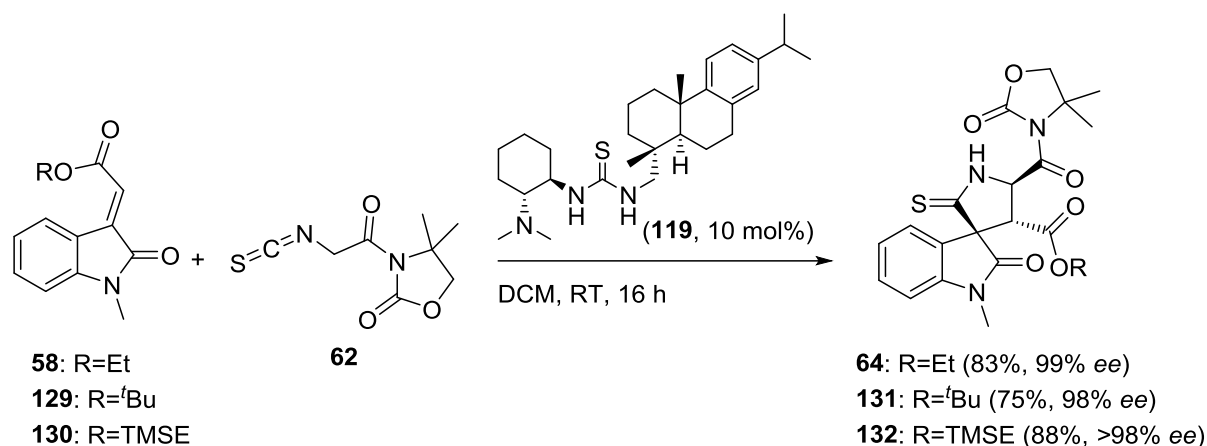
[69] X. Jiang, Y. Cao, Y. Wang, L. Liu, F. Shen, R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15328-15333.

[70] F. Manoni, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2628-2632; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 2666-2670.

[71] Y. Nishimoto, S. A. Babu, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9465-9468.

[72] J. N. Norris, N. A. Porter, R. M. Caprioli, *Anal. Chem.* **2005**, 77, 5036-5040.

Reaktionszeit von 16 h ein vollständiger Umsatz des α -Isothiocyanatimids **62** festgestellt werden.



Schema 29. Organokatalysierte Spirocyclisierung der Alkylidenindolinonester **58**, **129** und **130** mit dem α -Isothiocyanatimid **62** nach WANG et al.

Die Spirooxindole **64**, **131** und **132** konnten in guten Ausbeuten von 75-88% und exzellenten Enantioselektivitäten von über 98% ee erhalten werden, wie mittels HPLC an chiraler stationärer Phase (Abbildung 8) gezeigt wurde. Anhand der ermittelten sehr guten Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten ist zu erkennen, dass die Wahl des wesentlich einfacher zugänglicheren Thioharnstoff-Katalysators **119** sinnvoll war.

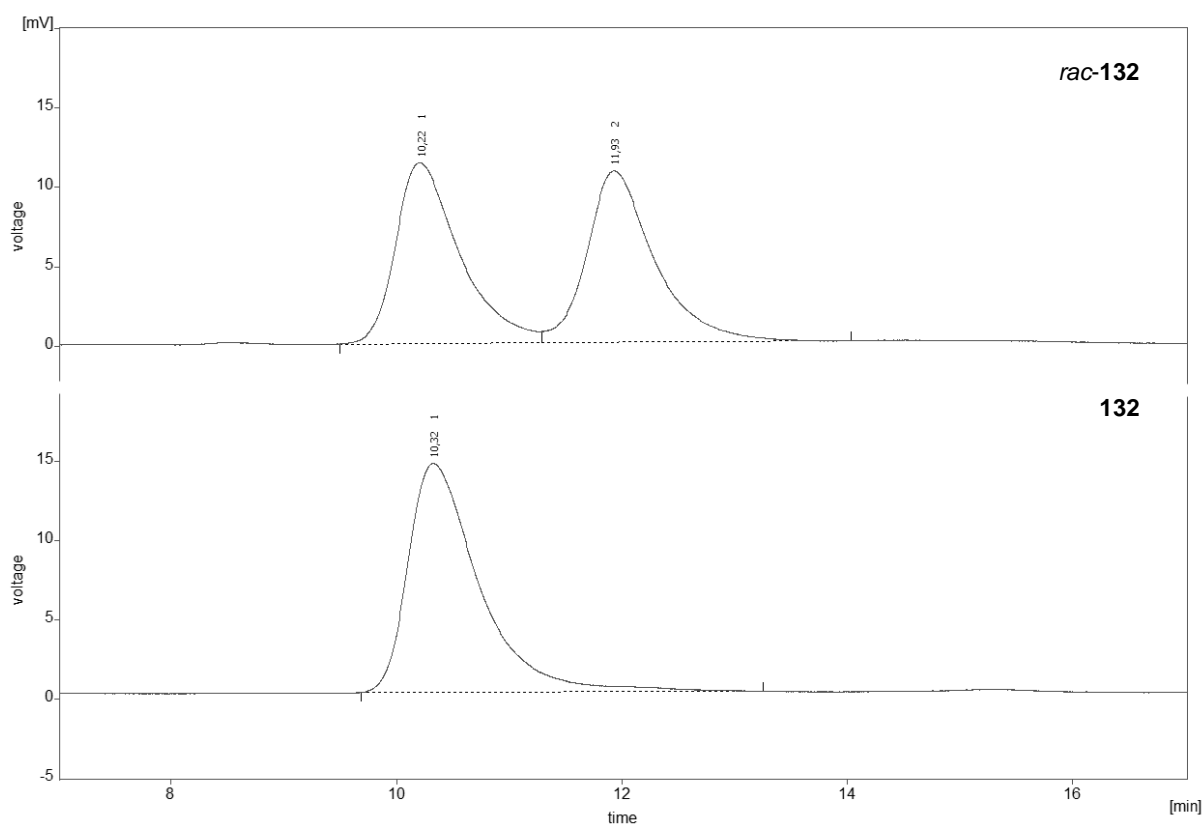


Abbildung 8. HPLC-Chromatogramme des racemischen (oben) und enantiomerenreinen (unten) Spirooxindols **132**.

Neben den gewünschten Spirooxindolen **64**, **131** und **132** wurde zusätzlich ein roter Feststoff als Nebenprodukt isoliert (10-16% Ausbeute). Dieses Nebenprodukt wurde am Beispiel des *tert*-Butylesters **131** weitergehend untersucht. Mit Hilfe von ESI-Massenspektrometrie konnte gezeigt werden, dass die Molekülmasse des Nebenprodukts um 99 u größer war, als die des Spirooxindols **131**, sodass es sich nicht um ein Diastereomer handeln konnte. Als Summenformel des Nebenprodukts konnte mittels hochauflösender Massenspektrometrie $C_{26}H_{28}N_4O_7S_2$ ermittelt werden (vgl. $C_{23}H_{27}N_3O_6S$ für Spirooxindol **131**).

Sowohl das 1H -NMR Spektrum als auch das ^{13}C -NMR Spektrum des Nebenprodukts wiesen hinsichtlich der Verschiebungen und Aufspaltung der Signale starke Ähnlichkeit zum Spirooxindol **131** auf. Anhand des NOESY-Spektrums konnte ermittelt werden, dass Nebenprodukt ebenfalls dieselbe Konfiguration aufwies.

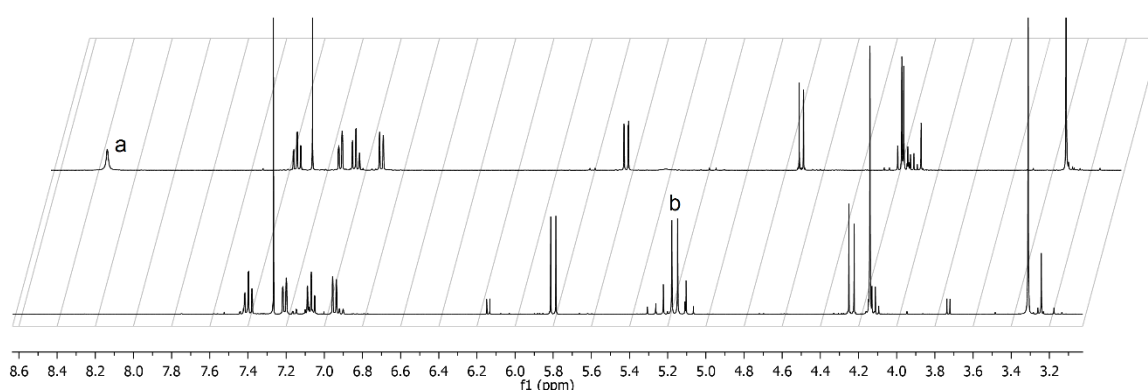


Abbildung 9. Vergleich der 1H -NMR-Spektren des Spirooxindols **131** (oben) mit dem des Nebenprodukts (unten).

Im 1H -NMR Spektrum (Abbildung 9) des Nebenprodukts fehlte ein Signal für das beim Spirooxindol **131** vorliegende N-H Protons des Thiopyrrolidinons (a), stattdessen wies es zusätzlich zwei diastereotop Protonen einer CH_2 -Gruppe (b) bei 5,22-5,10 ppm auf. Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 10) ließ sich das Signal dieser CH_2 -Gruppe (C) bei 45,7 ppm finden, außerdem existierten zwei weitere Signale für quartäre Kohlenstoffe (A, B) bei 174,2 und 165,2 ppm.

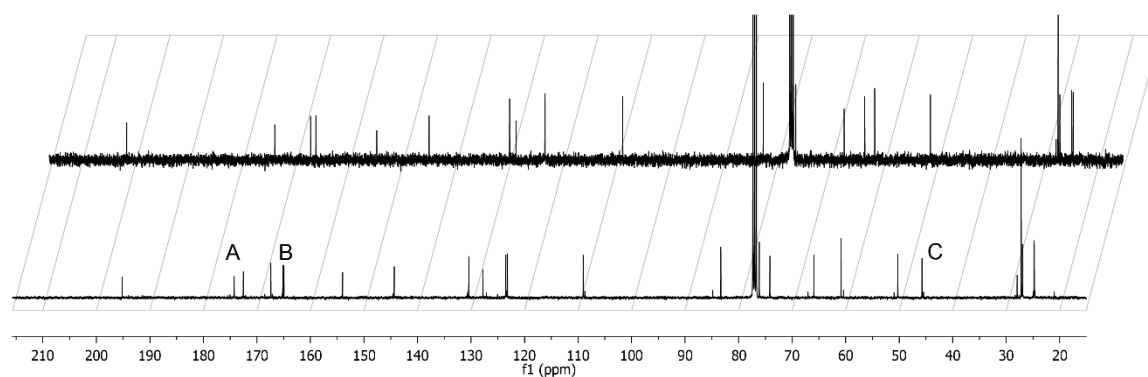
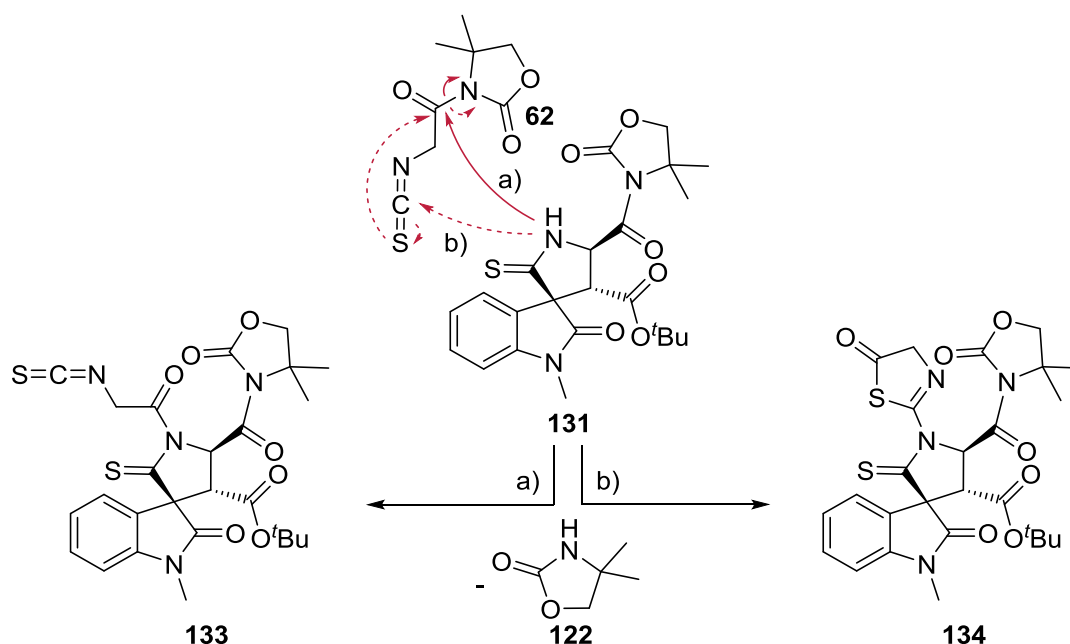


Abbildung 10. Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren des Spirooxindols **131** (oben) mit dem des Nebenprodukts (unten).

Anhand dieser Daten wurde vermutet, dass es sich beim Nebenprodukt um die Verbindung **133** handelt (Schema 30). Dieses könnte durch einen nukleophilen Angriff (Pfad a) des Thiopyrrolidinons von **131** an der Carbonylfunktion von **62** unter Abspaltung des Oxazolidinons **122** gebildet worden sein. Das IR-Spektrum zeigte allerdings keine markante Schwingung für Isothiocyanate^[73] zwischen 2050 und 2150 cm^{-1} , sodass es sich beim isolierten Nebenprodukt nicht um ein Isothiocyanat wie Verbindung **133** handeln konnte. Außerdem war im ^{13}C -NMR-Spektrum kein Signal eines Isothiocyanat-Kohlenstoffs um 140 ppm zu erkennen, wie es beim α -Isothiocyanatimid **62**^[68] der Fall war.



Schema 30. Postulierte Bildung des Nebenprodukts der Spirocyclisierung am Beispiel des *tert*-Butylesters **131**.

Eine weitere Möglichkeit für das Nebenprodukt könnte Verbindung **134** sein, welche aus dem nukleophilen Angriff des Thiopyrrolidinons von **131** am Isothiocyanat-Kohlenstoff (Pfad b) mit anschließendem Angriff des Schwefels am Carbonylkohlenstoff resultieren könnte. Eine Literaturrecherche ergab, dass die Bildung eines solchen Thiazolinons **134** schon von KOREN et al. bei der Reaktion eines Hydrazinderivats mit einem α -Isothiocyanatester beobachtet wurde.^[74]

Obwohl das Nebenprodukt in Reinform isoliert und ein vollständiger analytischer Datensatz aufgenommen wurde, erlaubten die Daten keine eindeutige Zuordnung der Struktur des Nebenprodukts. Aufgrund der hohen Ausbeuten des gewünschten Produkts konnte die Bildung des Nebenprodukts jedoch akzeptiert werden.

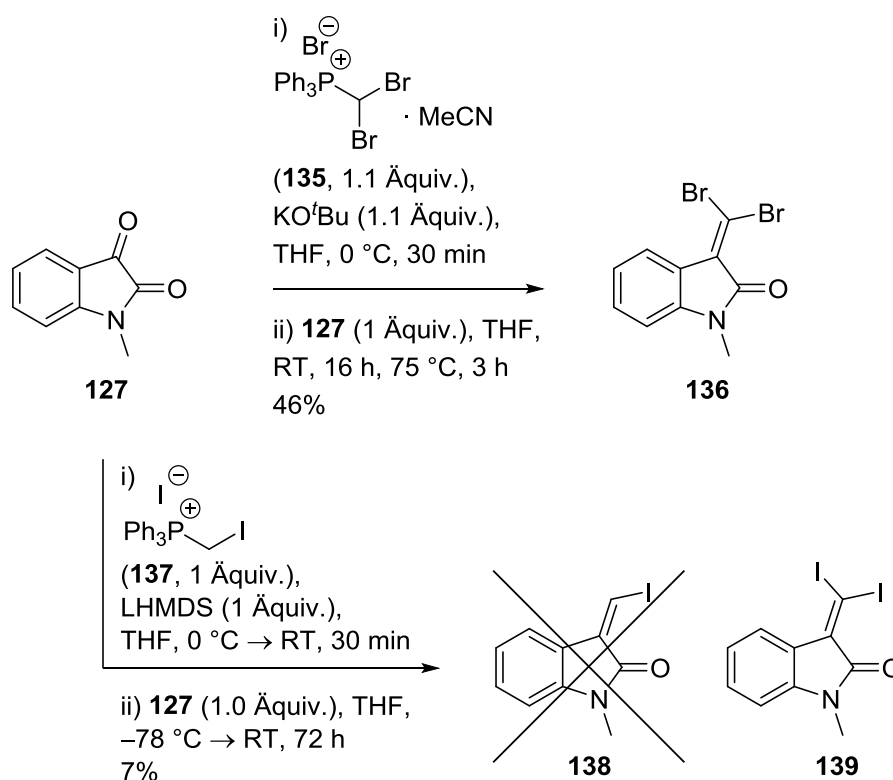
[73] E. Lieber, C. N. R. Rao, J. Ramachandran, *Spectrochimica Acta* **1959**, 13, 296-299.

[74] B. Koren, B. Stanovnik, M. Tišler, *Monatsh. Chem.* **1988**, 119, 333-339.

3.2.4 Untersuchungen zu α -halogenierten Alkylidenindolinonen in Spirocyclisierungen

Für die Synthesesequenz, die zu Cyanogramid (**16**) führen sollte, musste der Ester decarboxyliert werden, um die Doppelbindung an dieser Position im C-Ring einzuführen. Da die Ausbeuten dieser Reaktion gering waren (vgl. Kapitel 3.4.2), wurde in Betracht gezogen, eine funktionelle Gruppe am Alkylidenindolinon anzubringen, die im Verlauf der Syntheseroute in die Doppelbindung überführt werden kann.

Für die Spirocyclisierung von α -Isothiocyanatimiden mit Alkylidenindolinonen wurden in der Literatur ausschließlich Alkylidenindolinone verwendet, die mit einem Ester funktionalisiert waren, wie auch im hier verwendeten Fall (vgl. Alkylidenindolinone **58**, **129** und **130**). Lediglich bei der Synthese von dispirocyclischen Bisindolinonen wurden für eine solche Reaktion von JING et al. sowie von YUAN et al. Alkylidenindolinone verwendet, die mit Alkylsubstituenten anstatt der Ester-Funktion substituiert waren.^[75,76] Bei LU et al. stand an dieser Stelle eine CF_3 -Gruppe.^[77]



Schema 31. Synthese der Dihalogenalkylidenindolinone **136** und **139**.

Als einfach zu eliminierende Gruppe, die mittels des Alkylidenindolinons eingeführt werden könnte, bot sich ein Halogenid an. Da es nicht gelang, ein mit Brom monosubstituiertes Alkylidenindolinon herzustellen, wurden Versuche durchgeführt durch WITTIG-Reaktion des

[75] C. Wu, L. Jing, D. Qin, M. Yin, Q. He, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2857-2860.

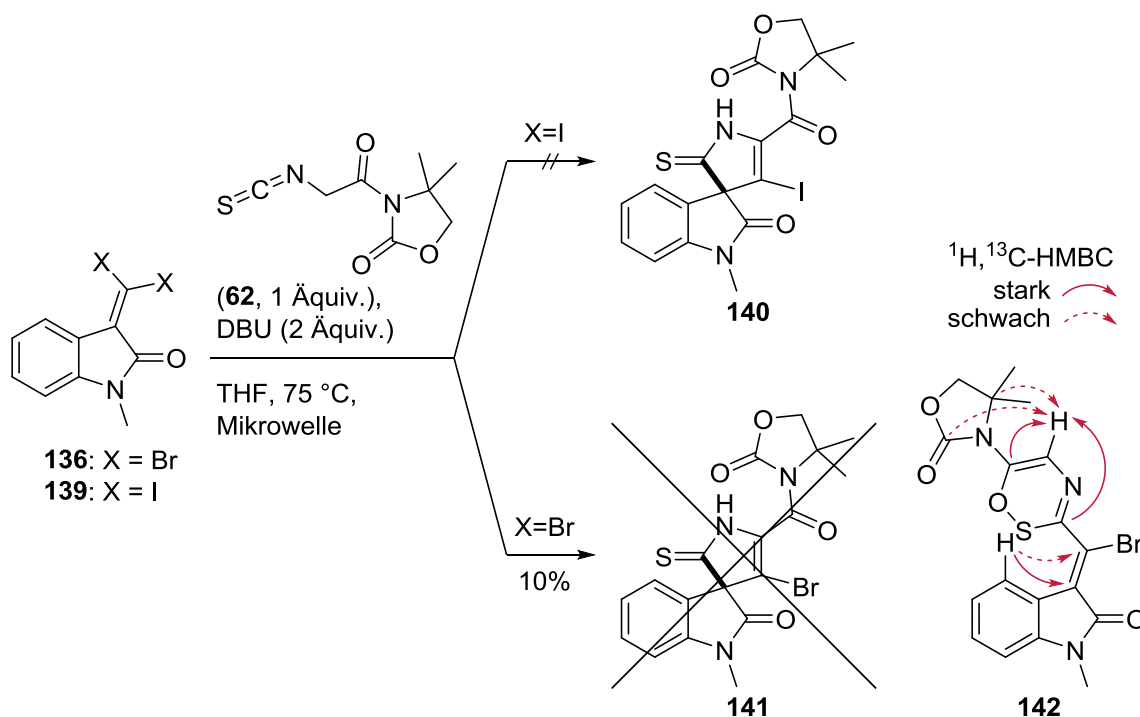
[76] W.-Y. Han, S.-W. Li, Z.-J. Wu, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5551-5556.

[77] W.-R. Zhu, Q. Chen, N. Lin, K.-B. Chen, Z.-W. Zhang, G. Fang, J. Wenig, G. Lu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1375-1380.

N-Methylisatins (**127**) mit dem Phosphoniumbromid **135**^[78] ein dibromiertes Derivat **136** zu synthetisieren (Schema 31), welches auch in 46%iger Ausbeute erhalten werden konnte.

Die Reaktion des *N*-Methylisatins (**127**) mit dem Phosphoniumiodid **137**^[79], die zum monoiodierten Derivat **138** führen sollte, lieferte allerdings nicht das erwartete Produkt, sondern das diiodierte Alkyldenindolinon **139** als Hauptprodukt in 7% Ausbeute. Vermutlich ist es zuerst zur Bildung des monoiodierten Methylenindolinons **138** gekommen, aus dem dann das diiodierte Methylenindolinon entstanden sein könnte.

Mit den dihalogenierten Methylenindolinonen **136** und **139** in Händen konnten diese nun mit α -Isothiocyanatimid **62** in Gegenwart von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) als Katalysator umgesetzt werden (Schema 32). Wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, konnte kein Produkt isoliert werden. Beim Erhitzen der Reaktion im Mikrowellenreaktor bei 75 °C konnte im Fall des Iodids **139** ebenfalls kein Produkt **140** erhalten werden. Im Falle des bromierten Methylenindolinons **136** wurde ein Produkt in einer Ausbeute von 10% isoliert. Massenspektrometrische Untersuchungen konnten zeigen, dass das erhaltene Produkt zwar dasselbe Molekulargewicht wie das gewünschte spirocyclische Bromid **141** aufwies, die NMR-Daten widerlegten jedoch die Anwesenheit einer spirocyclischen Struktur.



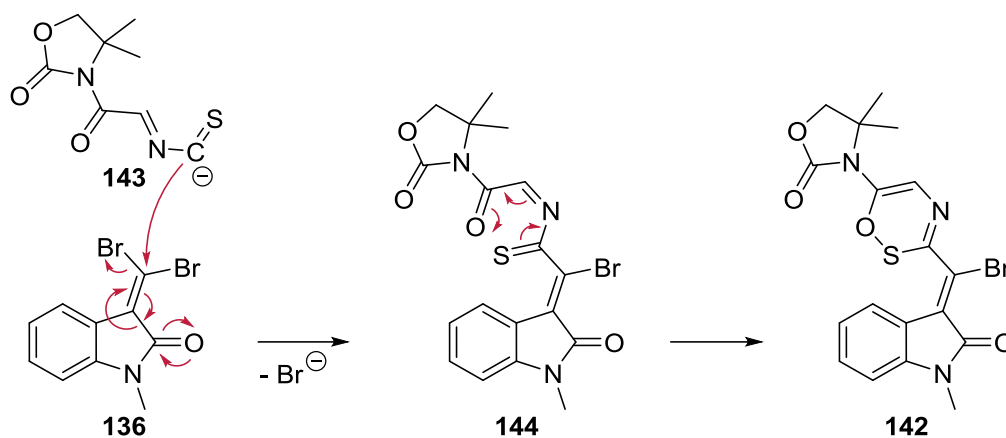
Schema 32. Versuche zur Spirocyclisierung der Dihalogenalkyldenindolinone **136** und **139** mit dem α -Isothiocyanatimid **62**.

Den NMR-Daten zufolge lagen im erhaltenen Produkt weder eine C-S-Doppelbindung noch an Heteroatome gebundene Protonen vor. Ein möglicher Strukturvorschlag für das erhaltene Produkt ist das Oxathiazin **142** (Schema 32), welches mit den gemessenen analytischen

[78] R. Fürst, U. Rinner, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8748-8758.

[79] A. E. Pasqua, J. J. Crawford, D.-L. Long, R. Marquez, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2149-2158.

Daten konsistent ist. Ein plausibler Mechanismus zur Bildung des Oxathiazins **142** ist in Schema 33 dargestellt. Durch den Angriff des deprotonierten α -Isothiocyanatimids **143** am bromierten Methylenindolinon **136** würde sich Verbindung **144** bilden und anschließend zum Oxathiazin **142** cyclisieren.



Schema 33. Postulierter Mechanismus der Bildung des Oxathiazins **142**.

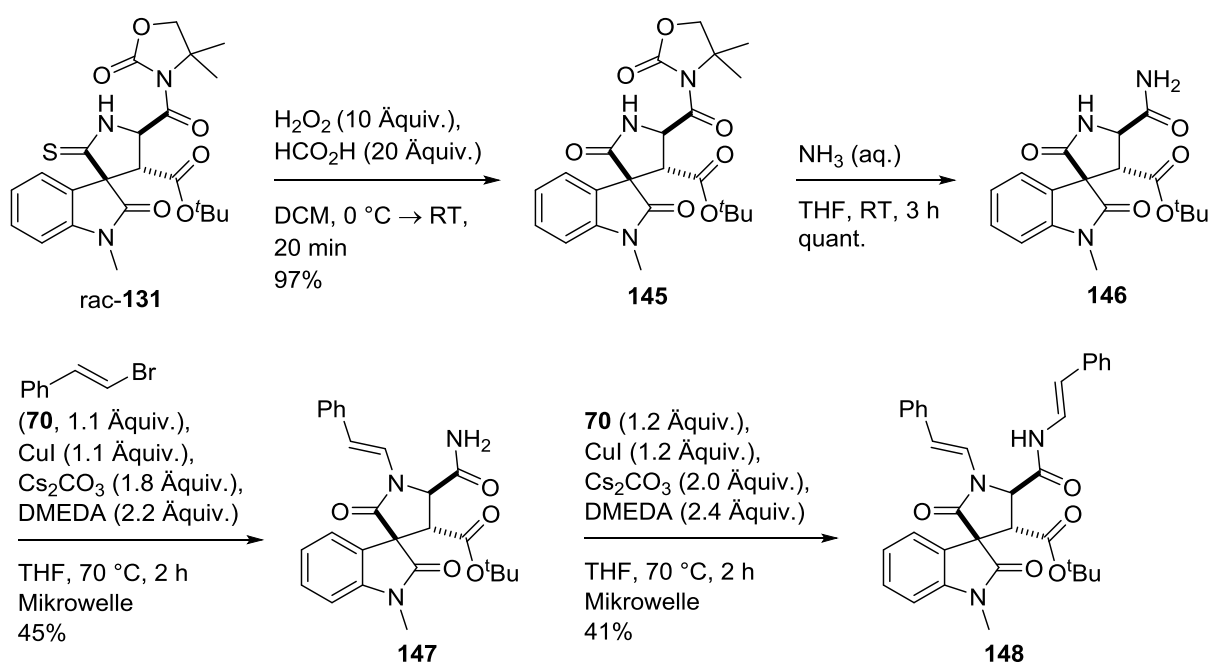
Da durch die Umsetzungen der halogenierten Alkylidenindolinone **136** und **139** mit dem α -Isothiocyanatimid **62** keine Spirooxindole zugänglich waren, wurden die folgenden Untersuchungen weiterhin mit den Ester-Derivaten der Spirooxindole durchgeführt.

3.3 Kupfervermittelte C-N-Kupplungen

3.3.1 Reaktivität von bifunktionalen Amiden unter BUCHWALD-Bedingungen

Einer der Schlüsselschritte der Synthese war die BUCHWALD-Kupplung, mit der die Styrylseitenkette ins Molekül eingeführt werden sollte. Um die Kompatibilität der Reaktionsbedingungen mit den hergestellten Spirooxindolen zu überprüfen, sollte das Pyrrolidinoncarboxamid **146** des *tert*-Butylesters **131** unter BUCHWALD-Bedingungen umgesetzt werden (Schema 34). Da zu diesem Zeitpunkt der chirale Thioharnstoff-Katalysator **119** für die Spirocyclisierung von **129** noch nicht in ausreichender Menge vorhanden war, wurde das racemische Thiopyrrolidinon **131** eingesetzt, welches mittels DBU-Katalyse statt des chiralen Thioharnstoffs erhalten wurde.

Zunächst wurde das Thiopyrrolidinon **131** mit Ameisensäure (20 Äquiv.) und Wasserstoffperoxid (10 Äquiv.) in sehr guter Ausbeute von 97% zum Pyrrolidinon **145** umgesetzt. Diese Bedingungen wurden auch schon von WANG et al. für ähnliche Systeme eingesetzt,^[49] welche jedoch einen zehnfach höheren Überschuss der Reagenzien verwendeten. Im Falle des *tert*-Butylesters **131** führte dies jedoch zur teilweisen Hydrolyse des Esters. Durch gezielte Optimierung der Reaktionsbedingungen unter Reduzierung der eingesetzten Äquivalente an Reagenzien konnte diese Nebenreaktion allerdings effektiv vermieden werden.



Schema 34. Synthese des Pyrrolidinoncarboxamids **146** und dessen Reaktion unter BUCHWALD-Bedingungen.

Acylierte Oxazolidinone können mittels Ammonolyse in die entsprechenden primären Amide überführt werden, welches auch bei der Abspaltung von EVANS-Auxiliaren Anwendung findet.^[80,81] Dies wurde genutzt, um aus dem Pyrrolidinon **145** durch Umsetzung mit Ammoniak-Lösung in quantitativer Ausbeute das Pyrrolidinoncarboxamid **146** zu erhalten.

Im Anschluss wurde die BUCHWALD-Kupplung von **146** mit (*E*)- β -Bromstyrol (**70**) in Gegenwart von stöchiometrischer Menge Kupferiodid und Mikrowellenbestrahlung durchgeführt (Schema 34). Die verwendeten Reaktionsbedingungen sind an die optimierten Bedingungen zur BUCHWALD-Kupplung unter Mikrowellenbestrahlung angelehnt, die von J. WEFER bei der Totalsynthese von Parazoanthin F Anwendung fanden und ermöglichten, ein auf Arginin basierendes Amid mit einem Bromstyrolderivat in einer Ausbeute von 56% zu kuppeln.^[53]

Untersuchungen von BUCHWALD haben gezeigt, dass sowohl primäre Amide als auch Lactame unter kupfervermittelten Bedingungen mit Vinylhalogeniden reagieren können, wohingegen sekundäre, nicht in Ringstrukturen eingebundene Amide, wegen des sterischen Anspruchs keine Reaktion zeigen.^[82] Das hier verwendete Substrat **146** weist sowohl ein primäres Amid, als auch ein Lactam auf, die in einer C-N-Kupplung reagieren können. Die anfängliche Hypothese lautete, dass das primäre Amid aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs bevorzugt reagieren würde. Das Experiment zeigte jedoch, dass lediglich das am Lactam-Stickstoff funktionalisierte Enamid **147** in einer Ausbeute von 45% entstanden war. Das gewünschte Isomer, welches am Amid-Stickstoffatom den Styrylrest trägt, konnte nicht beobachtet werden.

Um zu überprüfen, ob das primäre Amid für eine BUCHWALD-Kupplung generell zur Verfügung stünde, wurde das monostyrylierte Pyrrolidinoncarboxamid **147** erneut einer kupfervermittelten Kupplung mit (*E*)- β -Bromstyrol (**70**) unterzogen. Hierbei konnte das distyrylierte Produkt **148** in einer Ausbeute von 41% erhalten werden.

Das Lactam musste also zunächst geschützt werden, um eine selektive Reaktion des primären Amids zu ermöglichen.

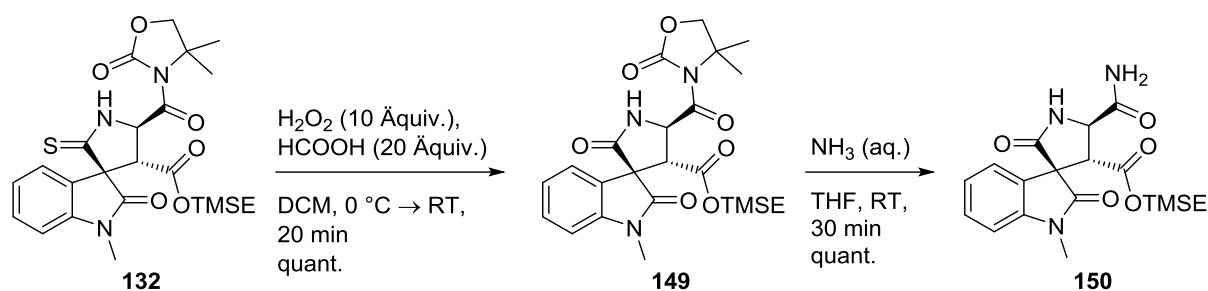
3.3.2 Versuche zur selektiven Reaktion von primären Amid en in Anwesenheit von Lactamen

Um die beobachtete Instabilität des *tert*-Butylesters zu vermeiden, wurde im Folgenden das stabilere TMSE-Ester Derivat **132** verwendet. Analog zum *tert*-Butylester **131** (vgl. Schema 34) konnte auch das Thiopyrrolidinon **132** mittels Wasserstoffperoxid und Ameisensäure in das Pyrrolidinon **149** überführt werden. Durch Ammonolyse wurde dann das Pyrrolidinoncarboxamid **150** synthetisiert. Diese Sequenz verlief über zwei Stufen mit quantitativer Ausbeute.

[80] A. D. Steele, K. W. Knouse, C. E. Keohane, W. M. Wuest, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7314-7317.

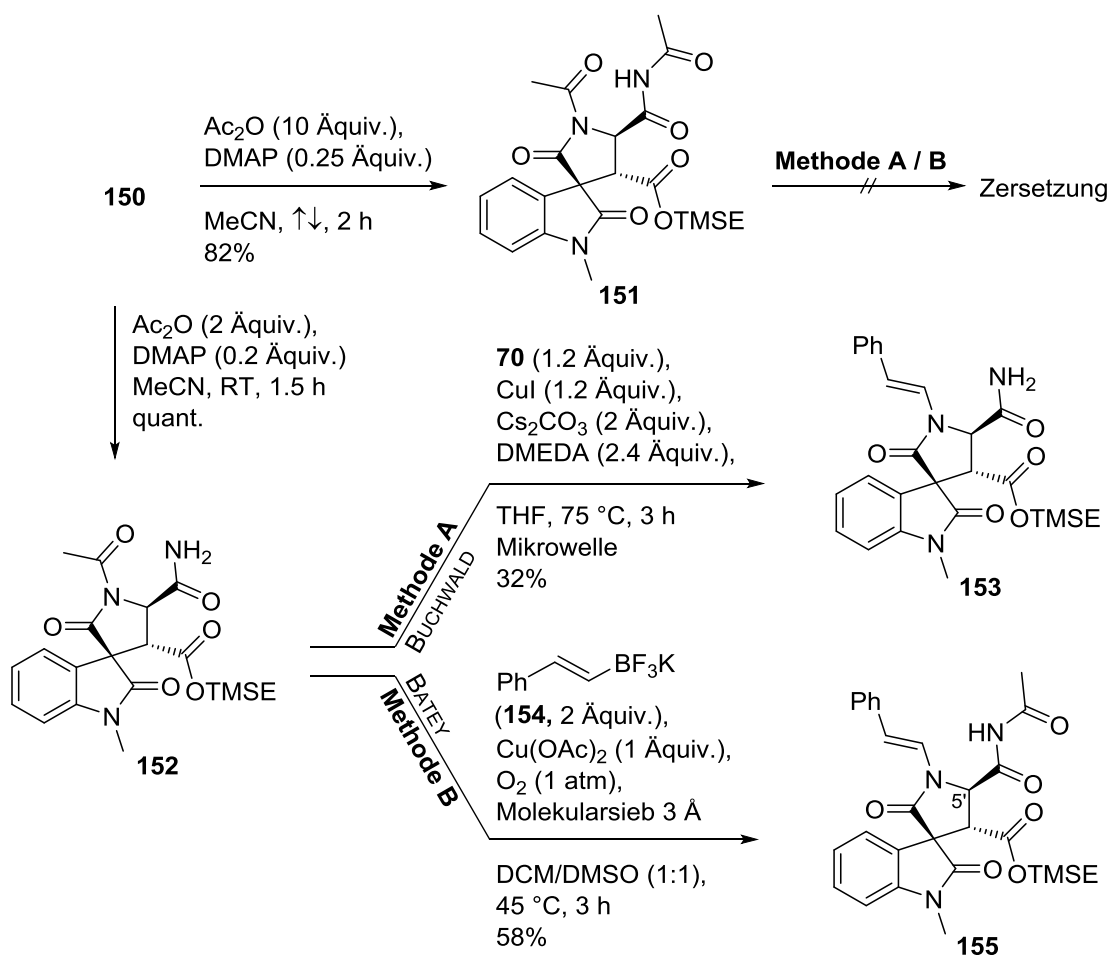
[81] A. Commerçon, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4905-4906.

[82] L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667-3669.



Schema 35. Synthese des Pyrrolidinoncarboxamids **150** ausgehend vom TMSE-Ester **132**.

Da der Lactam-Stickstoff des Pyrrolidinoncarboxamids **146** bevorzugt gegenüber dem primären Amid in der BUCHWALD-Kupplung reagiert hatte (vgl. Kapitel 3.3.1), musste dieser zunächst geschützt werden. Als Schutzgruppe sollte hierbei zunächst eine Acetylgruppe dienen, da diese bereits einen Teil der im Cyanogramid (**16**) vorliegenden Esteraminalstruktur mit sich bringt und im Idealfall später den Ringschluss des D-Rings von Cyanogramid (**16**) ermöglichen sollte.



Schema 36. Synthese der acetylierten Pyrrolidinoncarboxamide **151** und **152** und deren Reaktionen unter kupfervermittelten C-N-Kupplungsbedingungen.

Das Pyrrolidinoncarboxamid **150** wurde mit Acetanhydrid und DMAP umgesetzt (Schema 36). Beim Durchführen dieser Reaktion bei Raumtemperatur wurde ausschließlich das mono-acetylierte Pyrrolidinoncarboxamid **152** in quantitativer Ausbeute erhalten, wohingegen bei Erhöhung der Menge an Acetanhydrid (10 Äquiv.) und Erhitzen der Reaktionslösung unter Rückfluss das diacetylierte Pyrrolidinoncarboxamid **151** in 82% Ausbeute erhalten wurde.

Bei der anschließenden Umsetzung der monoacetylierten Spezies **152** unter BUCHWALD-Bedingungen (Methode A, Schema 36) entstand jedoch nicht wie erwartet das am primären Amid styrylierte Produkt. Stattdessen wurde ein Produkt **153** isoliert, bei dem sich die Styryl-Funktion wiederum am Lactam befand und die Acetyl-Gruppe fehlte. Wahrscheinlich wurde die Acetyl-Gruppe durch in der Lösung vorliegendes DMEDA unter basischen Bedingungen mit Cäsiumcarbonat nukleophil angegriffen und abgespalten. Das entstandene entschützte Pyrrolidinoncarboxamid **150** reagierte daraufhin mit dem reaktiveren Lactam-Stickstoff in der C-N-Kupplung (vgl. Schema 34).

Um die Entschützung der Acetyl-Gruppe zu vermeiden, war es also notwendig Kupplungsbedingungen zu verwenden, die nicht basisch sind und keine Nukleophile beinhalten. Hierfür boten sich die von BATEY et al. entwickelte Kupplung mit einem Styryltrifluorborat **154** unter Sauerstoffatmosphäre an.^[55] Die Menge des verwendeten Kupfer(II)acetats wurde auch bei diesen Bedingungen auf stöchiometrische Mengen erhöht, da es bei katalytischen Mengen zu keiner Produktbildung kam. Dies liegt vermutlich daran, dass das Kupfer durch das verwendete Substrat komplexiert wurde und somit nicht mehr zur Katalyse der Reaktion zur Verfügung stand.

Durch Umsatz von **152** unter BATEY-Bedingungen (Methode B, Schema 36) war es nun möglich, eine Spezies **155** zu erhalten, die zwar noch die Acetyl-Funktion trug, allerdings schien diese auf das andere Amid umgelagert und wiederum der Pyrrolidinon-Stickstoff styryliert worden zu sein (Schema 36).

Da eine starke ^1H , ^{13}C -HMBC-Korrelation zwischen C-5' und einem olefinischen Proton der Styrylseitenkette erkennbar war, wurde geschlussfolgert, dass diese Seitenkette tatsächlich am Pyrrolidinon-Ring gebunden sein musste. Eine Kupplung am primären Amid hätte zu einer Kopplung über vier Bindungen geführt, die nicht oder nur sehr schwach im ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum sichtbar gewesen wäre.

Um die Bindung der Styryl-Funktion an die Stickstoffatome der isolierten Verbindung **155** sicherzustellen, wurde zusätzlich noch ein ^1H , ^{15}N -HMBC-Spektrum gemessen (Abbildung 11). In diesem sind für alle drei Stickstoffe Kreuzpeaks zu erkennen, die dem Enamid **155** zugeordnet wurden (Abbildung 12).

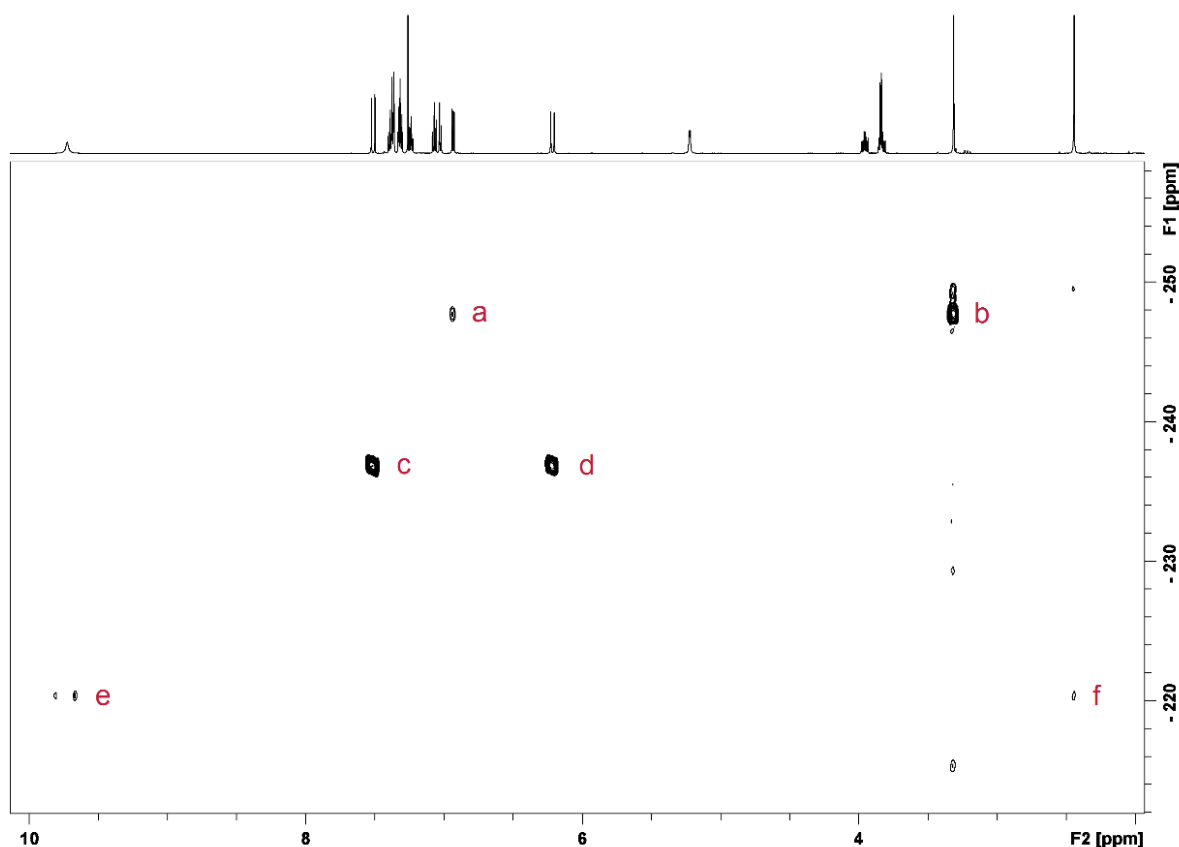


Abbildung 11. Ausschnitt des $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektrums des Enamids **155** (CDCl_3 , 600 MHz für ^1H , 61 MHz für ^{15}N).

Der Indolinon-Stickstoff weist eine chemische Verschiebung von -248 ppm auf und zeigt Kopplungen zum 7-H des Indols sowie zu den Protonen der *N*-Methylgruppe (a, b). Der Stickstoff des Pyrrolidinons hat eine Verschiebung von -237 ppm und hat zwei intensive Korrelationen zu den beiden olefinischen Protonen der Styrylgruppe (c, d). Bei einer niedrigeren Verschiebung von -220 ppm liegt das Imid-Stickstoffatom. Durch die Aufspaltung des Kreuzpeaks (e) als Dublett zum Proton mit der Verschiebung von 9.73 ppm ist erkennbar, dass es sich hierbei um ein sekundäres Stickstoffatom handelt. Dieser Stickstoff weist zusätzlich noch eine sehr schwache Korrelation (f) zu den Protonen der Acetylgruppe auf.

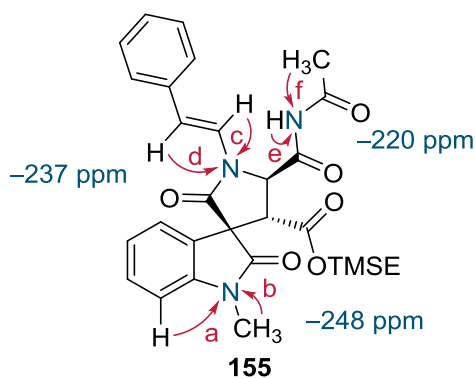
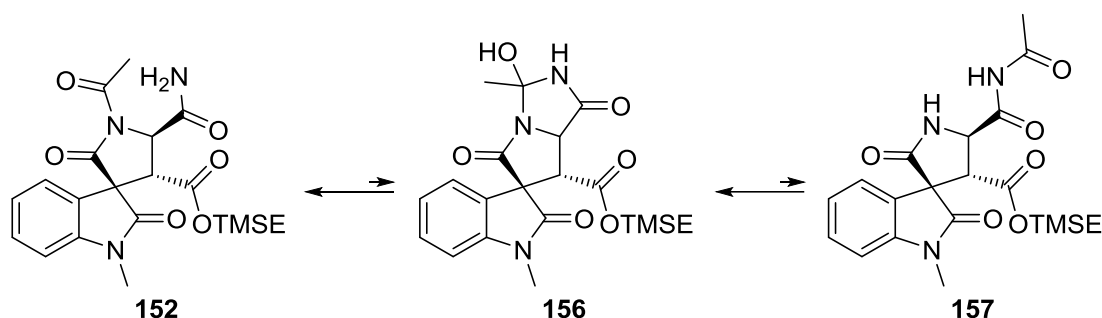


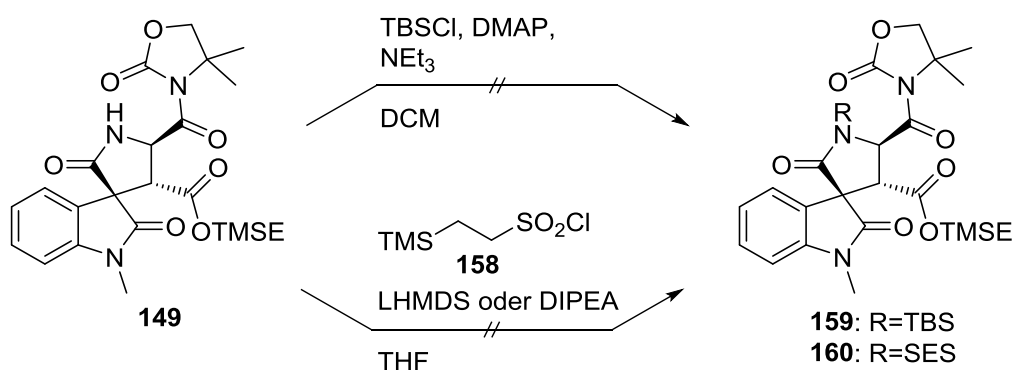
Abbildung 12. Zuordnung der Korrelationen und ^{15}N -Verschiebungen aus dem $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektrum des Enamids **155**.

Die Umlagerung der Acetylgruppe bei der BATEY-Kupplung, ausgehend vom acetylierten Pyrrolidinoncarboxamid **152** auf das primäre Amid, erfolgte wahrscheinlich über ein im Gleichgewicht befindliches Imidazolidinon **156**, aus welchem dann die Verbindung **157** entstanden ist (Schema 37). Da die Untersuchungen zur Konkurrenz von Lactam- zu primären Amid-Stickstoffen bei der BUCHWALD-Kupplung gezeigt haben, dass Lactame bevorzugt in kupfervermittelte Kreuzkupplungen reagieren (vgl. Kapitel 3.3.1), sollte auch das Pyrrolidinoncarboxamid **157** aus diesem Gleichgewicht bevorzugt reagieren, selbst wenn das Gleichgewicht stark auf der Seite des Pyrrolidinoncarboxamids **152** liegt. Bei der Reaktion konnten jedoch weder das Imidazolidinon **156** noch das Pyrrolidinoncarboxamid **157** nachgewiesen werden.



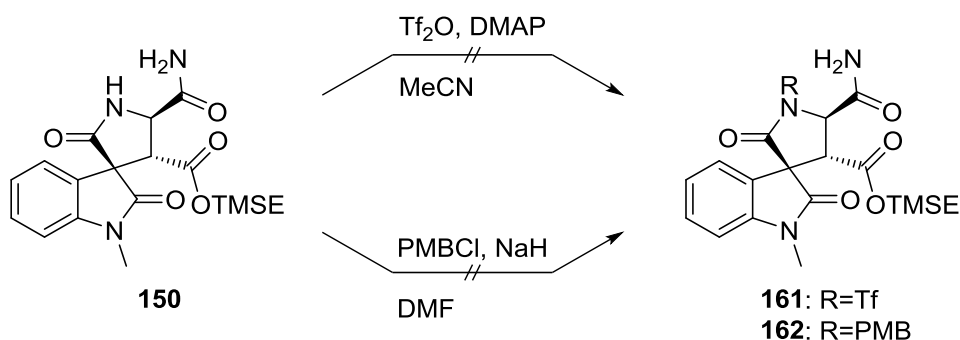
Schema 37. Postuliertes Gleichgewicht der acetylierten Pyrrolidinoncarboxamide **152** und **157** bei der BATEY-Reaktion.

Um die Wanderung der Acetyl-Gruppe bei der Kupplung zu umgehen, sollten andere Schutzgruppen für das Lactam verwendet werden. Ausgehend vom Pyrrolidinon **149** wurde zunächst die Einführung einer Silylschutzgruppe untersucht. Der Versuch, Pyrrolidinon **149** mit TBSCl (*tert*-Butyldimethylsilylchlorid), DMAP und Triethylamin umzusetzen, scheiterte jedoch (Schema 38).



Schema 38. Untersuchungen zur Schützung der Lactam-Struktur des Pyrrolidinons **149**.

Da die Pyrrolidinon-Teilstruktur mit Acetanhydrid zur Reaktion gebracht werden konnte, lag die Vermutung nah, dass das Anbringen einer Sulfonyl-Schutzgruppe ebenfalls gelingen könnte. Allerdings ließ sich bei der Reaktion von **149** mit SESCO (**158**, 2-Trimethylsilyl-ethansulfonylchlorid) und LHMDS (Lithiumhexamethyldisilazid) oder DIPEA (*N,N*-Diisopropylethylamin, HÜNIG-Base) keine Umsetzung feststellen und lediglich das Pyrrolidinon **149** wieder zurückisolieren. Auch eine Triflyl-Schutzgruppe ließ sich nicht am Pyrrolidinon **149** anbringen (Schema 39).



Schema 39. Untersuchungen zur Schützung des Pyrrolidinoncarboxamids **150**.

Ebenso wie bei den Silyl- und Sulfonyl-Schutzgruppen scheiterte auch die Reaktion von **150** mit PMBCl (*p*-Methoxybenzylchlorid) und Natriumhydrid als Base (Schema 39).

Basierend auf den Ergebnissen zur Schützung des Lactams, wurde geschlussfolgert, dass zuerst der Ringschluss des D-Rings erfolgen muss, um eine C-N-Kupplung des gewünschten Amids zu ermöglichen, da auf diese Weise der Pyrrolidinon-Stickstoff dann nicht mehr für die Kupplung zugänglich wäre (siehe Kapitel 3.5 und 3.6).

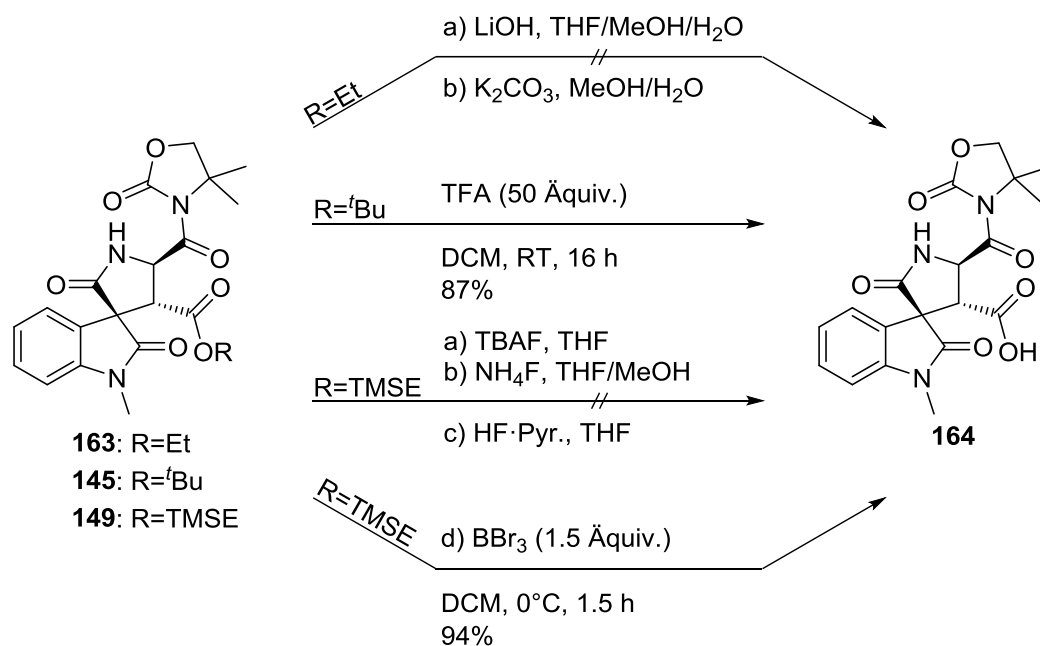
3.4 Oxidative Decarboxylierung

Einen weiteren Schlüsselschritt der Synthese stellte die oxidative Decarboxylierung der Carbonsäure-Funktion dar, die aus den Estern **163**, **145**, und **149** erhalten wurde. Es wurde zunächst untersucht, welcher der Ester **163**, **145**, und **149** am besten selektiv hydrolysiert werden konnte. Anschließend wurden Reaktionen zur oxidativen Decarboxylierung der Carbonsäure **164** untersucht.

3.4.1 Untersuchungen zur Hydrolyse der Ester-Funktionen

Es wurden verschiedene Bedingungen zur Hydrolyse der Ester **163**, **145**, und **149** untersucht (Schema 40). Für die Verseifung des Ethylesters **163** wurde dieser zum einen mit Kaliumcarbonat und zum anderen mit Lithiumhydroxid in Lösungsmittelgemischen von THF (Tetrahydrofuran), Methanol und Wasser umgesetzt. Es wurden verschiedene Reaktionstemperaturen untersucht, doch selbst unter Rückfluss war kein Umsatz des Esters nachweisbar.

Der *tert*-Butylester **145** konnte mit Hilfe von TFA (Trifluoressigsäure) bei Raumtemperatur zur Carbonsäure **164** umgesetzt werden. Bei Einsatz von TFA (50 Äquiv.) konnte die Säure nach 16 h in 87% Ausbeute erhalten werden.



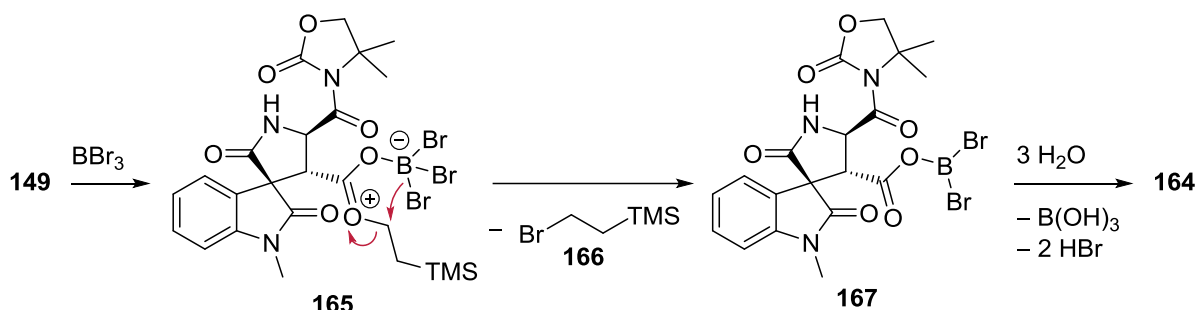
Schema 40. Untersuchungen zur Hydrolyse der Ethyl-, *tert*-Butyl- und TMSE-Ester **163**, **145** und **149**.

Die Spaltung von TMSE-Estern ist in der Literatur durch Umsatz mit TBAF (*tert*-Butylammoniumfluorid) beschrieben.^[83] Es konnte allerdings keine Bildung der Säure nachgewiesen und nur Edukt zurückgewonnen werden. Auch mit anderen Fluoridreagenzien wie Ammoniumfluorid oder dem HF-Pyridin-Komplex konnte der TMSE-Ester **149** nicht gespalten werden.

[83] M. C. Pirrung, G. M. McGeehan, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5144-5146.

Eine weitere Möglichkeit zur Entschützung von TMSE-Estern stellt die Umsetzung mit Bortribromid dar, wie sie von ZAKARIAN et al. bei der Totalsynthese von (+)-Dragmacidin D verwendet wurde.^[84] Diese Methode erwies auch in diesem Fall ihre Anwendbarkeit, es gelang dadurch aus dem TMSE-Ester **149** durch Zugabe von Bortribromid bei 0 °C in DCM und anschließender wässriger Aufarbeitung die Carbonsäure **164** in 94% Ausbeute zu erhalten.

Bortribromid wird zur Spaltung von Alkylethern verwendet, was nach Hydrolyse des gebildeten Boronsäureesters zum entsprechenden Alkohol und einem Alkylbromid führt.^[85] Ein möglicher Mechanismus für die Spaltung des TMSE-Esters **149** mit Bortribromid könnte analog hierzu verlaufen (Schema 41). Durch Koordination des Bortribromids an die Carbonylgruppe des Esters bildet sich das Addukt **165**. Durch den nukleophilen Angriff eines der Bromide würde nun das (2-Bromethyl)trimethylsilan (**166**) abgespalten und das gemischte Anhydrid **167** erzeugt werden. Durch die nachfolgende Hydrolyse könnte die Carbonsäure **164** erhalten werden.



Schema 41. Postulierter Mechanismus zur Ester-Spaltung des TMSE-Esters **149** mittels Bortribromid.

Für weiterführende Untersuchungen zur Synthese von Cyanogramid (**16**) wurde der TMSE-Ester **149** verwendet, da dieser sowohl unter sauren, als auch unter basischen Bedingungen stabil ist und, wie hier gezeigt wurde, sehr selektiv und in exzellenter Ausbeute durch Bortribromid abgespalten werden kann.

3.4.2 Versuche zur Decarboxylierung der Carbonsäure

Die Einführung der Doppelbindung des Pyrrolinons **169** sollte mittels oxidativer Decarboxylierung der Carbonsäure **164** erfolgen (Schema 45). Da die Methode der Decarboxylierung über einen BARTON-Ester schon für ein ähnliches System bei der Totalsynthese von Spirotryprostatin B von WILLIAMS et al. Anwendung fand, schien sie für Carbonsäure **164** ebenfalls vielversprechend.^[86,87]

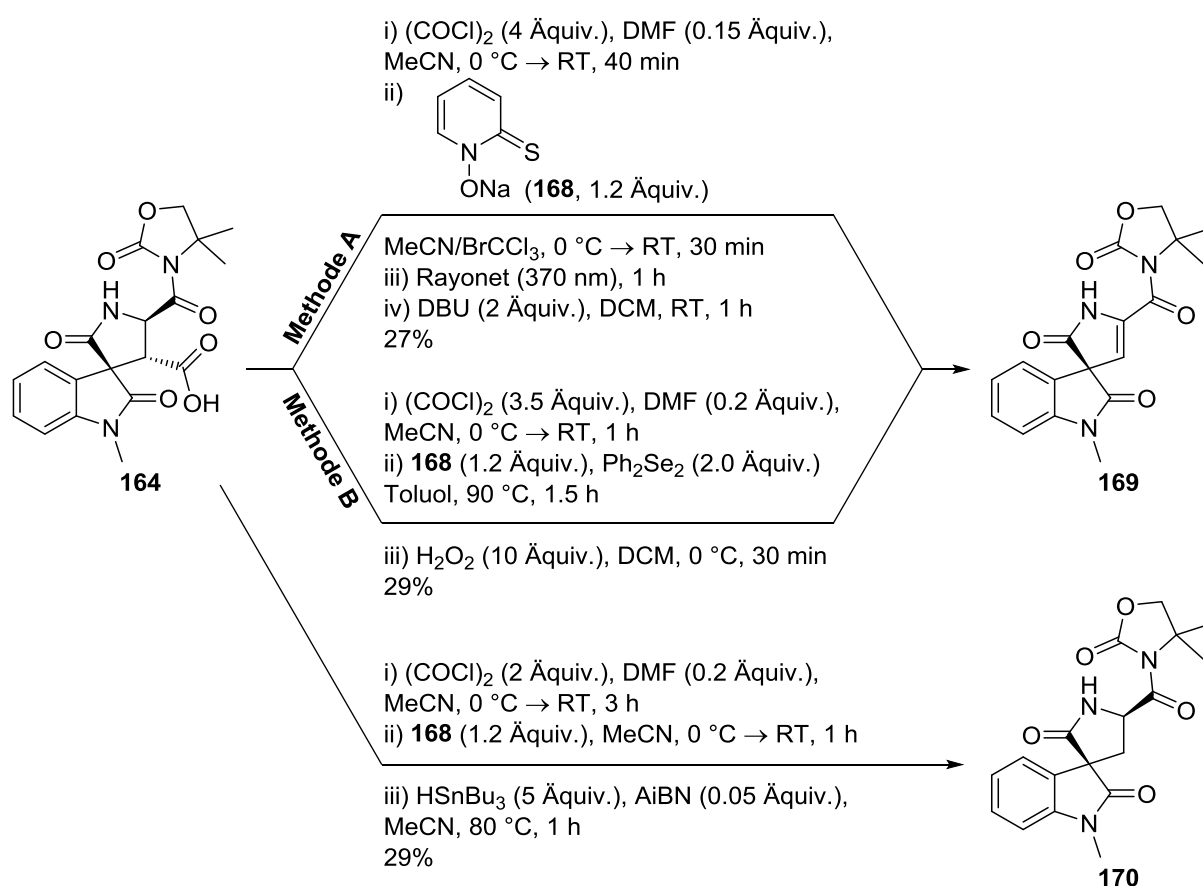
[84] J. J. Jackson, H. Kobayashi, S. D. Steffens, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9971-9975; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 10109-10113.

[85] C. Sousa, P. J. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5195-5199.

[86] P. R. Sebahar, H. Osada, T. Usui, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311-6322.

[87] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.

Zunächst wurde mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF (Dimethylformamid) das Säurechlorid der Carbonsäure **164** erzeugt. Dieses wurde daraufhin mit Natrium-pyrithion (**168**) in einem Lösungsmittelgemisch von Acetonitril und Bromtrichlormethan in Verhältnis 1:2 zum BARTON-Ester **171** umgesetzt. Eine Bildung des BARTON-Esters **171** mit DCC/EDC (3-(Ethyliminomethylidenamino)-*N,N*-dimethyl-propan-1-amin) und DMAP, wie von WILLIAMS et al. beschrieben, war im Fall der Säure **164** auch möglich, lieferte aber geringere Ausbeuten. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin im Rayonet-Reaktor bei 370 nm bestrahlt, wodurch der BARTON-Ester **171** radikalisch gespalten und das entstehende Alkylradikal vom Bromtrichlormethan abgefangen wurde. Das entstandene Bromid eliminierte unter diesen Bedingungen bereits teilweise und lieferte das Pyrrolinon **169**. Durch Zusatz von DBU in Dichlormethan konnte das restliche Bromid zum Pyrrolinon **169** eliminiert werden. Die Aufreinigung der Reaktionsmischung gestaltete sich schwierig, da eine komplexe Mischung an Verbindungen erhalten wurde, aus der das Pyrrolinon **169** jedoch in einer Ausbeute von 27% isoliert werden konnte.



Schema 42. Decarboxylierung der Carbonsäure **164** über Spaltung eines BARTON-Esters.

Neben dem Einsatz von Bromtrichlormethan bei der Bestrahlung (Methode A) wurde außerdem versucht, beim Erhitzen des Barton-Esters das entstehende Radikal der BARTON-Ester-Spaltung mit Diphenyldiselenid abzufangen und das entstandene Selenid mit Wasserstoffperoxid zu eliminieren (Methode B).^[88] Hierbei wurde das Pyrrolinon **169** ebenfalls

[88] D. H. R. Barton, D. Crich, Y. Hervé, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4347-4357.

erhalten und die Ausbeute ist mit 29% im selben Bereich wie bei den anderen Decarboxylierungen an diesem System (Schema 42).

Des Weiteren wurde das aus dem BARTON-Ester **171** gebildete Alkylradikal in einem Versuch mit Tributylstannan und AIBN (Azobis(isobutyronitril)) bei 80 °C in Acetonitril abgefangen. Hierbei konnte das Pyrrolidinon **170** in einer Ausbeute von 29% erhalten werden.

Basierend auf den sehr ähnlichen Ausbeuten der Reaktionen, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die geringe Ausbeute der Reaktion nicht an der Spaltung des BARTON-Esters **171** und der Eliminierung, sondern eher an dessen Bildung begründet ist.

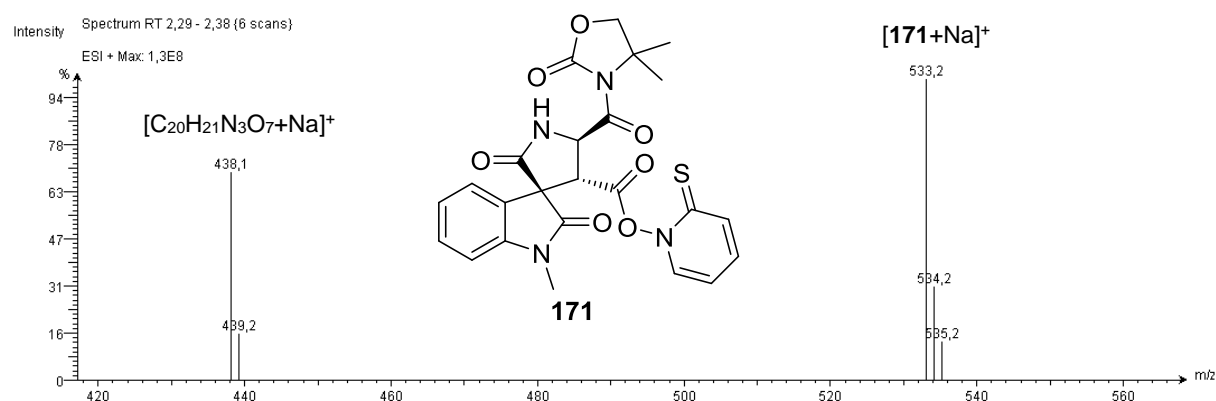
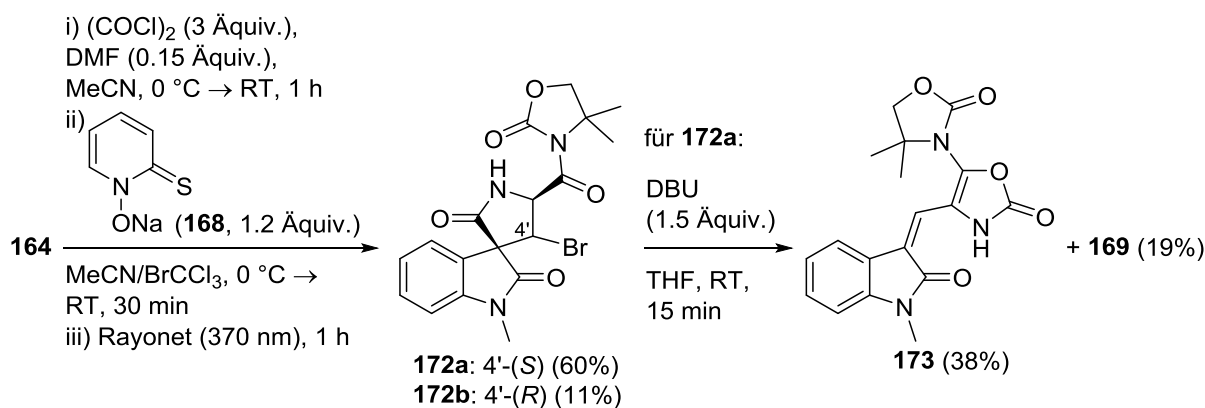


Abbildung 13. ESI(+)-Massenspektrum der TLC/MS-Analytik und Struktur des Barton-Esters **171**.

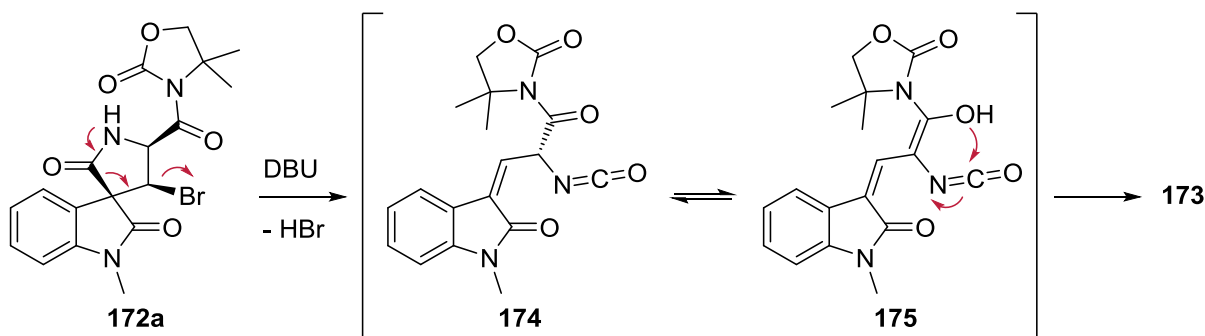
Der BARTON-Ester erwies sich als extrem photoempfindlich, trotzdem konnte der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie unter Vermeidung von Licht verfolgt werden. Es war sogar möglich den Barton-Ester mittels TLC/MS-Analytik zu untersuchen (Abbildung 13). Im gemessenen ESI(+)-Spektrum ist eine Masse von $m/z = 533$ u mit den entsprechenden Isotopenpeaks bei $m/z = 534$ u und $m/z = 535$ u zu erkennen, die dem BARTON-Ester-Natrium-Addukt entspricht. Außerdem ist eine Masse bei $m/z = 438$ u zu sehen, diese stammt vom Methylester-Natrium-Addukt ($C_{20}H_{21}N_3O_7$) der entsprechenden Säure **164**. Der Methylester kann zum einen durch noch nicht vollständig abreagiertes Säurechlorid bei der Dünnschichtchromatographie, aber auch durch Methanolyse des BARTON-Esters im TLC/MS entstanden sein.

Es war möglich die beiden diastereomeren Bromide **172a** und **172b**, die bei der oxidativen Decarboxylierung von **164** gebildet werden, zu isolieren. Hierbei wurde das Bromid **172a**, bei dem das Bromid und die Seitenkette auf derselben Seite stehen, bevorzugt (60%) gegenüber dem Bromid **172b** (11%) gebildet (Schema 43). Anschließend wurde das Bromid **172a** mit DBU umgesetzt, um eine Eliminierung zu induzieren. Neben dem erwarteten Eliminierungsprodukt **169** (19%) wurde noch ein weiteres Produkt **173** erhalten, welches nach TLC/MS die gleiche Masse wie das Pyrrolidinon **169** aufwies. Die NMR-Daten haben bestätigt, dass es sich bei **173** um eine Verbindung mit einer Oxazolinon-Teilstruktur (Schema 43) handelte.



Schema 43. Oxidative Decarboxylierung der Carbonsäure **164** zu den isolierten Bromiden **172a** und **172b** und anschließende Eliminierung des Bromids **172a**.

Der postulierte Mechanismus zur Bildung des Oxazolidinons **173** verläuft über eine Ringöffnung unter Rückbildung des Isothiocyanats **174** (Schema 44). Dieser Schritt würde dem umgekehrten Fall der zuvor verwendeten Spirocyclisierung entsprechen, bei der ein Isothiocyanat mit einem Alkylidenindolinon umgesetzt wurde (vgl. Kapitel 3.2.3). Die Enolform des α -H-aciden Isothiocyanats kann daraufhin am Kohlenstoff des Isothiocyanats angreifen und das Oxazolinon **175** erzeugen. Da DBU als Base vorlag, könnte diese die benötigten De- und Reprotonierungen begünstigen.

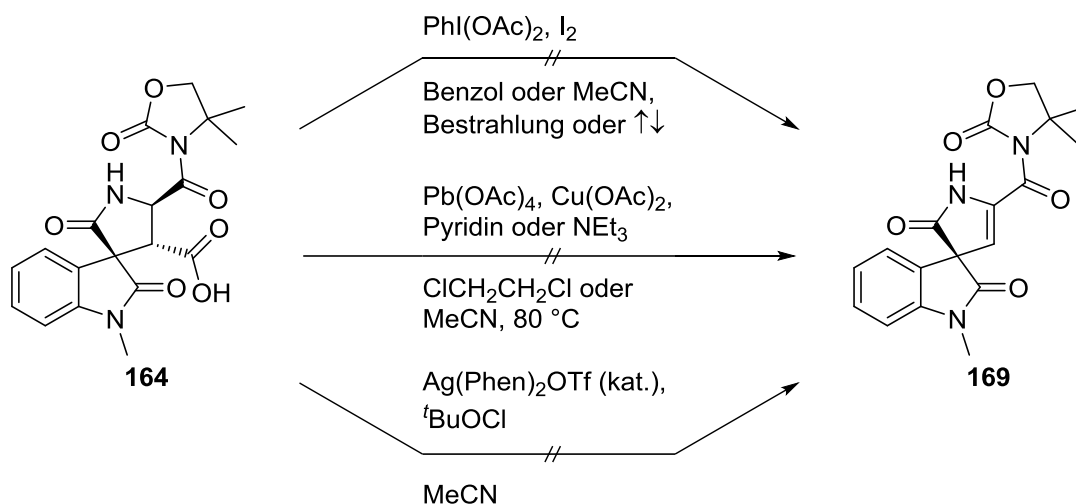


Schema 44. Postulierter Mechanismus der Bildung des Oxazolinons **173**.

Da die Ausbeute an Pyrrolinon **169** nur moderat war, wurde die Anwendbarkeit anderer Verfahren zur oxidativen Decarboxylierung der Carbonsäure **164** getestet (Schema 45). Eine weitere Methode stellt die Reaktion mit Diacetoxyiodbenzol und Iod dar,^[89] hierbei wird die Carbonsäure radikalisch decarboxyliert und das entstehende Alkylradikal mit Iod abgefangen. Das Alkyljodid wird dann zum Pyrrolinon **169** eliminiert. Die Reaktion wurde sowohl unter Bestrahlung im Rayonet-Reaktor ($\lambda_{\text{max}} = 370 \text{ nm}$) als auch unter Erhitzen unter Rückfluss durchgeführt, es konnte allerdings weder ein iodiertes Produkt, noch das Eliminierungsprodukt **169** nachgewiesen werden. Ein Wechsel des verwendeten Lösungsmittels von Benzol zu Acetonitril zur Erhöhung der Löslichkeit der Säure, zeigte auch keine Produktbildung. In beiden Fällen wurde das Edukt reisoliert.

[89] a) M. A. Iglesias-Arteaga, C. G. Avila-Ortiz, E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5297-5300; b) J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402-404.

Eine weitere in der Literatur weit verbreitete Methode ist die Decarboxylierung mittels Blei(IV)acetat, wie sie auch von ARGADE et al. verwendet wurde, um einen α,β -ungesättigtes Lactam durch oxidative Decarboxylierung zu erzeugen.^[90] Das Umsetzen der Carbonsäure **164** mit Blei(IV)acetat, Kupfer(II)acetat und Pyridin oder Triethylamin in Dichlorethan führte allerdings zu keiner Reaktion, sodass nur Edukt reisoliert wurde. Es konnte trotz einer verbesserten Löslichkeit in Acetonitril kein Produkt nachgewiesen werden.



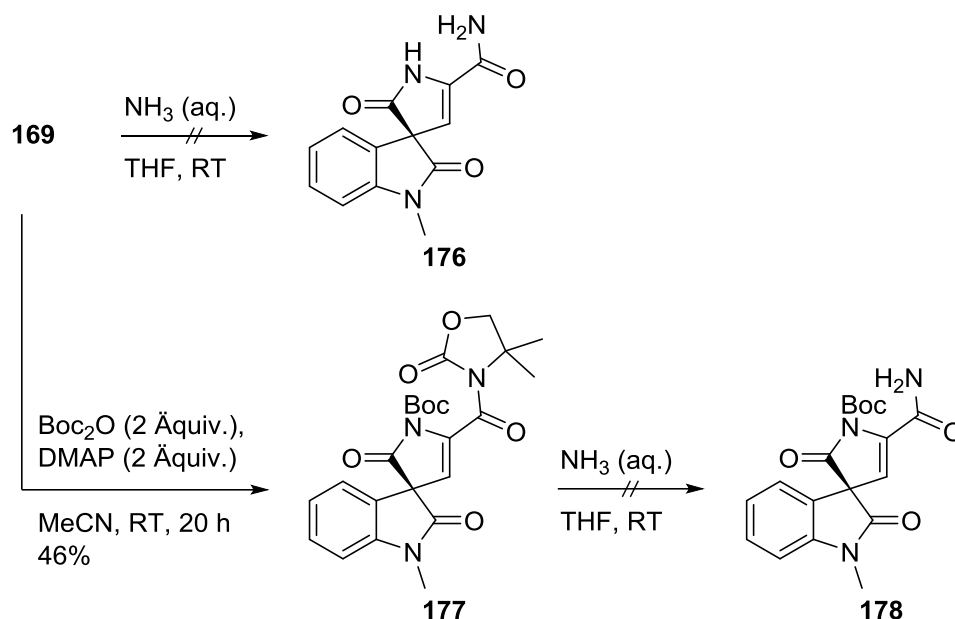
Schema 45. Versuche zur oxidativen Decarboxylierung der Carbonsäure **164** mit hypervalentem Iodreagenz, Bleiacetat und HUNSDIECKER-Reaktion.

Von LI et al. wurde eine katalytische Variante der HUNSDIECKER-Reaktion entwickelt, die es ermöglicht mit katalytischen Mengen eines Phenanthrolin-Silbertriflat-Komplexes und *tert*-Butylhypochlorid die Decarboxylierung einer Carbonsäure und Einführung eines Chlorids durchzuführen.^[91] Leider konnte bei Anwendung dieser Methode auf die Carbonsäure **164** ebenfalls kein entsprechendes Chlorid oder Eliminierungsprodukt **169** erhalten werden.

Mit dem Pyrrolinon **169** aus der BARTON-Decarboxylierung in Händen wurde die Ammonolyse des Oxazolidinons durchgeführt. Bei der Umsetzung mit wässriger Ammoniak-Lösung unter denselben Bedingungen, wie zuvor für die Verbindungen ohne Doppelbindung im C-Ring angewendet, konnte nach wenigen Minuten bereits die Zersetzung des eingesetzten Ausgangsmaterials beobachtet werden (Schema 46). Es wurde vermutet, dass das ungeschützte N-H der enthaltenen Enamid-Teilstruktur für dieses Verhalten verantwortlich ist. Deshalb wurde diese Position zunächst mit Di-*tert*-Butyldicarbonat und DMAP bei Raumtemperatur umgesetzt und das geschützte Pyrrolinon **177** in einer Ausbeute von 46% erhalten. Wurde dieses wiederum mit Ammoniak umgesetzt, fand genau wie beim ungeschützten Derivat **169** Zersetzung statt. Dies kann zum einen daran liegen, dass die Boc-Schutzgruppe durch den nukleophilen Angriff von Ammoniak direkt wieder abgespalten wurde, oder dass die Anwesenheit der Doppelbindung in diesen tricyclischen Verbindungen allgemein zu einer Instabilität führt.

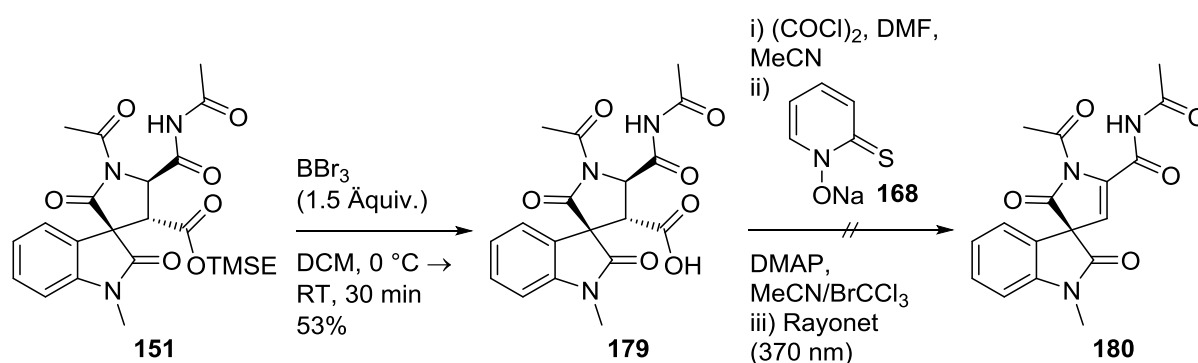
[90] R. M. Patel, V. G. Puranik, N. P. Argade, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6312-6322.

[91] Z. Wang, L. Zhu, F. Yin, Z. Su, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4258-4263.



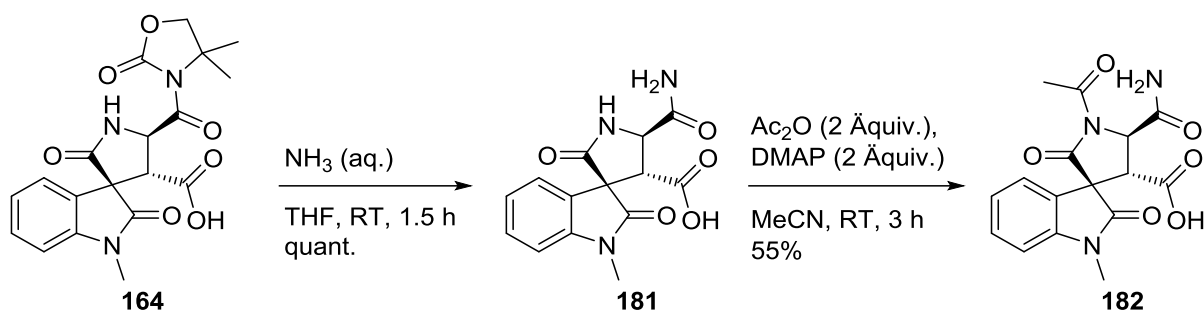
Schema 46. Versuche zur Ammonolyse der Oxazolidinon-Teilstruktur des Pyrrolinons **169**.

Da das Oxazolidinon im Nachhinein nicht abgespalten werden konnte, wurde das di-*N*-acetylierte Pyrrolidinoncarboxamid **151** eingesetzt, da dieses statt des Oxazolidinons eine Acetylgruppe trägt (Schema 47). Die TMSE-Gruppe konnte mit Hilfe von Bortribromid auch in Anwesenheit der Acetyl-Schutzgruppen abgespalten werden, wodurch die Carbonsäure **179** in 53% Ausbeute erhalten wurde. Die Umsetzung der Säure **179** unter den Bedingungen zur BARTON-Decarboxylierung führte allerdings nur zur Zersetzung, es konnten weder das Pyrrolinon **180** noch ein entsprechendes Bromid erhalten werden. Die Imid-Funktionalität der Carbonsäure **151** scheint nicht mit den verwendeten Decarboxylierungsbedingungen kompatibel zu sein.



Schema 47. Versuch der Decarboxylierung des di-*N*-acetylierten Pyrrolidinoncarboxamids **151**.

Es wurde überprüft, ob die Abspaltung des Oxazolidinons im Vorfeld durchgeführt werden könnte, sodass das primäre Amid **182** (Schema 48) bei der Decarboxylierung eingesetzt werden könnte. Zunächst wurde die Carbonsäure **164** durch Ammonolyse des Oxazolidinons in das Pyrrolidinoncarboxamid **181** überführt, welches in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Durch Umsetzung mit Acetanhydrid und DMAP konnte aus **181** das monoacetylierte Pyrrolidinoncarboxamid **182** in 55% Ausbeute erhalten werden.



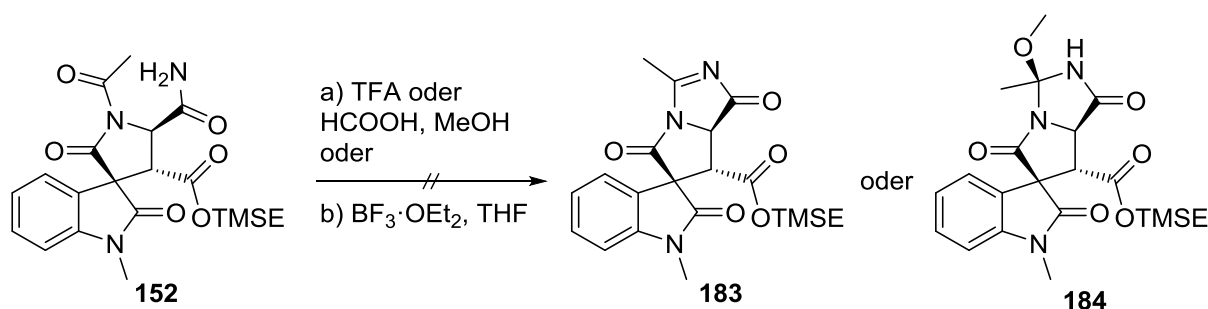
Schema 48. Synthese des acetylierten Pyrrolidinoncarboxamids **182** ausgehend von der Carbonsäure **164**.

Aber auch das primäre Amid der Carbonsäure **182** war nicht kompatibel mit den Decarboxylierungsbedingungen, da es bei Umsetzung mit Oxalylchlorid wahrscheinlich auch zur Bildung des Säurechlorids aus dem primären Amid kam, das zu unspezifischen Nebenreaktionen geführt hat, sodass kein Produkt isoliert werden konnte. Dies ist plausibel, da im Vergleich hierzu RAYMOND et al. durch Umsetzung mit Thionylchlorid bei milder Temperatur von 45 °C aus primären Amiden gezielt Säurechloride erhielten.^[92]

[92] C. J. Gramer, K. N. Raymond, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2827-2830.

3.5 Untersuchungen zum Ringschluss des D-Rings

Da die Abspaltung der Oxazolidinon-Teilstruktur nach der Decarboxylierung nicht erfolgreich war, wurde die oxidative Decarboxylierung auf einen späteren Punkt der Syntheseroute verschoben und zunächst mit den TMSE-Estern weitergearbeitet. Das *N*-Acetylpyrrolidinon **152** wies von allein keine Tendenz zur Cyclisierung auf. Deshalb wurde versucht, dieses säurekatalysiert zum Imidazolinon **183** oder direkt weiter zum Methylesteraminal **184** umzusetzen (Schema 49).

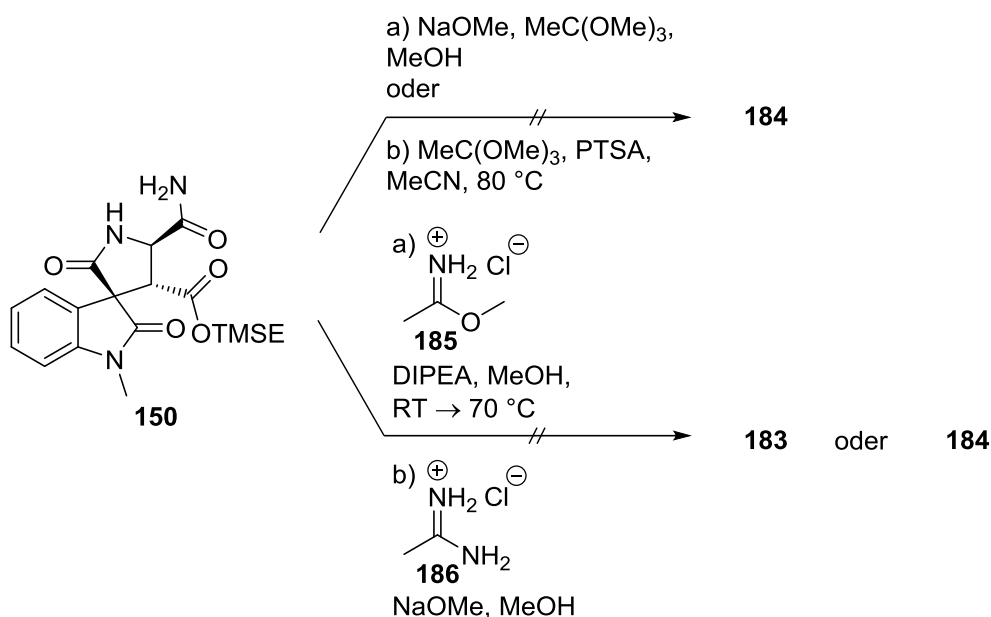


Schema 49. Versuche zur Bildung des D-Rings durch Cyclisierung des acetylierten Pyrrolidinons **152**.

Es konnte jedoch weder mit Trifluoressigsäure, noch mit Ameisensäure eine Cyclisierung induziert werden. In beiden Fällen wurde nur das Edukt zurückisoliert. Beide Reaktionen wurden auch in deuteriertem Methanol durchgeführt, wobei in Abständen von einigen Tagen jeweils ^1H -NMR-Spektren der Reaktionslösung aufgenommen wurden. Es konnte aber über die Zeit keine Veränderung der Signale beobachtet werden. Da die Verwendung von BRØNSTED-Säuren nicht zum gewünschten Produkt führten, sollte abschließend geklärt werden, ob Bortrifluoridetherat als starke LEWIS-Säure an dieser Stelle eine Cyclisierung induzieren könnte. Allerdings wurde auch hier nur die Ausgangsverbindung **152** zurückisoliert.

Eine weitere Möglichkeit zum Esteraminal **184** zu gelangen, stellt die Reaktion des Pyrrolidinoncarboxamids **150** mit Orthoessigsäuretrimethylester unter Deprotonierung der Amide mit Natriummethanolat dar (Schema 50). Diese Methode wurde bereits von KÖKÖSI et al. genutzt, um ein Esteraminal ausgehend von einem primären Amid und einem Pyrimidinon zu erzeugen.^[93] Bei Anwendung dieser Bedingungen auf das Pyrrolidinoncarboxamid **150** unter Variation der Temperatur kam es aber ausschließlich zur Zersetzung des Edukts und das Methylesteraminal **184** konnte nicht nachgewiesen werden. Dies ist darin begründet, dass Verbindung **150** neben den Amidprotonen noch zwei zu Carbonylgruppen α -ständige Protonen aufweist, die sich ebenfalls abstrahieren lassen und es somit zu unselektiven Nebenreaktionen kam. Aus diesem Grund wurde Pyrrolidinoncarboxamid **150** noch einmal mit Orthoessigsäuretrimethylester umgesetzt, in diesem Fall wurde allerdings *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben, um die Reaktion zu katalysieren. Hierbei kam es aber selbst unter Rückfluss zu keiner Reaktion, und es konnte nur das Edukt **150** zurückgewonnen werden.

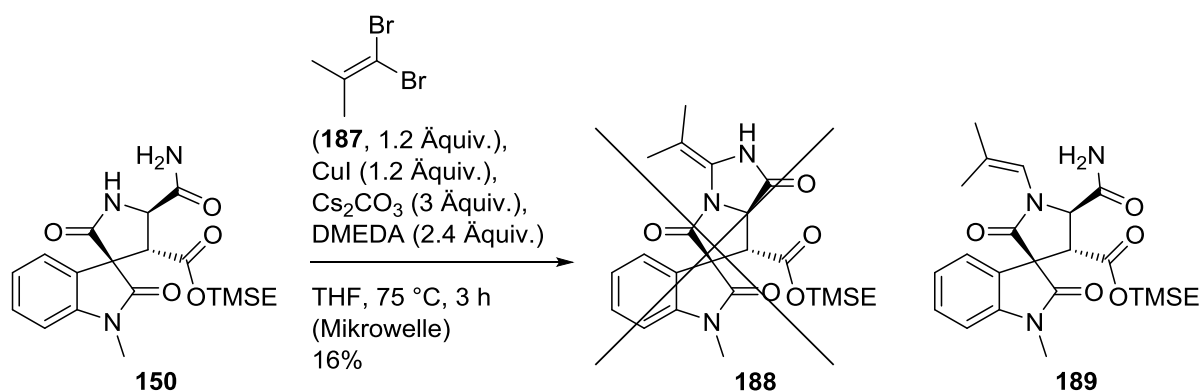
[93] A. Váradi, P. Horváth, T. Kurtán, A. Mándi, G. Tóth, A. Gergely, J. Kökösi, *Tetrahedron* **2012**, 68, 10365-10371.



Schema 50. Untersuchungen zum Ringschluss des Pyrrolidinoncarboxamids **150** mit Orthoessigsäure-trimethylester, Methylacetimidat-Hydrochlorid (**185**) oder Acetamidin-Hydrochlorid (**186**).

Unter ähnlichen Bedingungen wurde ebenfalls versucht, das Pyrrolidinoncarboxamid **150** mit Methylacetimidat-Hydrochlorid (**185**) oder Acetamidin-Hydrochlorid (**186**) zu cyclisieren (Schema 50), wobei lediglich das Edukt **150** zurückisoliert wurde.

Da das Pyrrolidinoncarboxamid **150** unter BUCHWALD-Bedingungen mit Bromstyrol nacheinander an beiden Amid-Funktionen zur Reaktion zu bringen war (vgl. Kapitel 3.3.1), lag die Vermutung nah, dass dieses Substrat mit einem Dibromalken eine Kupplung mit beiden Amid-Funktionen eingehen könnte, welches zur Bildung eines Alkylidenimidazolidinons **188** führen würde. Dass solche Kupplungen mit Dibromalkenen möglich sind, wurde von EVANO et al. gezeigt. Ihnen gelang es, bei Umsetzung von Dibromalkenen mit Amiden sowohl einfach und zweifach gekuppelte Enamide als auch Inamide zu erzeugen.^[63]



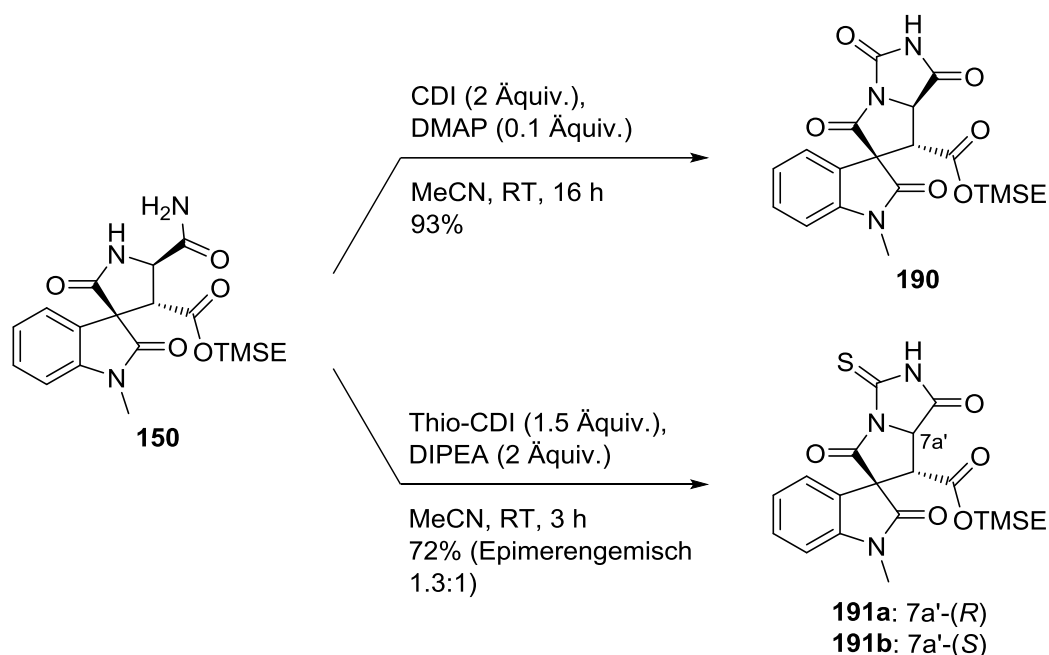
Schema 51. Versuch der Bildung eines Alkylidenimidazolidinons **188** unter BUCHWALD-Bedingungen.

Für die verwendete Verbindung **150** wurde als Kupplungspartner das Dibromdimethylalken **187** als Modelverbindung genutzt (Schema 51), da dieses wesentlich einfacher zugänglich war als das 1,1-Dibromethen, welches bereits die richtige Anzahl an Kohlenstoffatomen aufwies. Für die Reaktion wurden die auch schon zuvor verwendeten BUCHWALD-

Bedingungen unter Verwendung von Mikrowellenstrahlung genutzt, da sich diese als generell anwendbar für die hier untersuchte Art von Verbindungen herausgestellt hatten. Es konnte jedoch lediglich das einfach gekuppelte Enamid **189**, in einer Ausbeute von 16% isoliert werden.

Bei einer einfachen Kupplung wäre zu erwarten gewesen, dass das zweite Bromatom weiterhin am Alken gebunden bleibt. Da dies nicht der Fall war, muss es zu einer weiteren oxidativen Addition des Kupferkomplexes gekommen sein, welche allerdings nicht durch Reaktion mit dem Amid zum Ringschluss geführt hat. Bei den Reaktionen, die von EVANO et al. durchgeführt wurden,^[63] wurden für eine doppelte Kupplung zwei Lactame verwendet, die wesentlich schneller in der BUCHWALD-Kupplung reagieren als ein primäres Amid (vgl. Kapitel 3.3.1). Außerdem handelte es sich um eine intermolekulare Reaktion, wohingegen der zweite Angriff des Amids im Fall von **150** intramolekular erfolgen würde. Die sterische Hinderung durch die beiden Methylgruppen des Dibromids **187** kann ebenfalls dazu beigetragen haben, dass die Kupplung nicht stattfand.

Diese Alternative für den Ringschluss über eine BUCHWALD-Kupplung mit einem 1,1-Dibromalken schien auch nicht zielführend zu sein und wurde nicht weiter verfolgt.



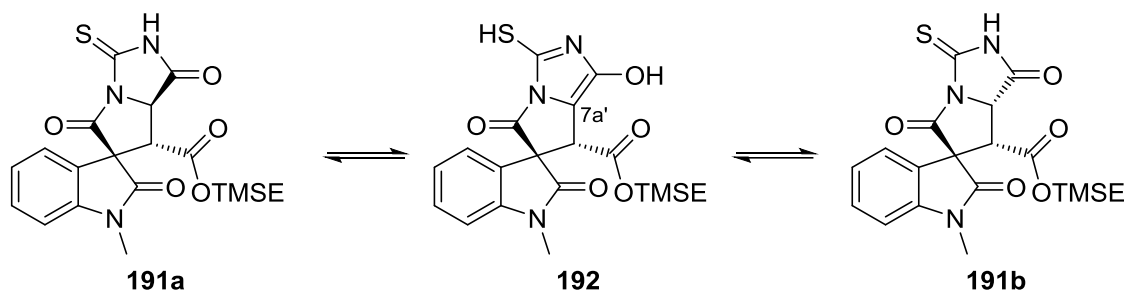
Schema 52. Synthese des tetracyclischen Hydantoins **190** und der Thiohydantoine **191a/191b**.

Da das Pyrrolidinoncarboxamid **150** mit Carbonyl-Elektrophilen, wie Carbonsäureanhydriden, sehr gut reagierte, schien es erfolgversprechend, Verbindung **150** statt mit einem C2-Baustein mit einem C1-Elektrophil wie CDI zu cyclisieren.

Es war durch Umsetzen von Pyrrolidinoncarboxamid **150** mit CDI und katalytischen Mengen an DMAP möglich, das tetracyclische Hydantoin **190** in sehr guter Ausbeute von 93% zu erhalten. Dies war das erste Mal, dass das Pyrrolidinoncarboxamid **150** zu einem fünfgliedrigen D-Ring cyclisiert wurde. Da die Reaktion mit CDI gut verlaufen war, wurden analoge

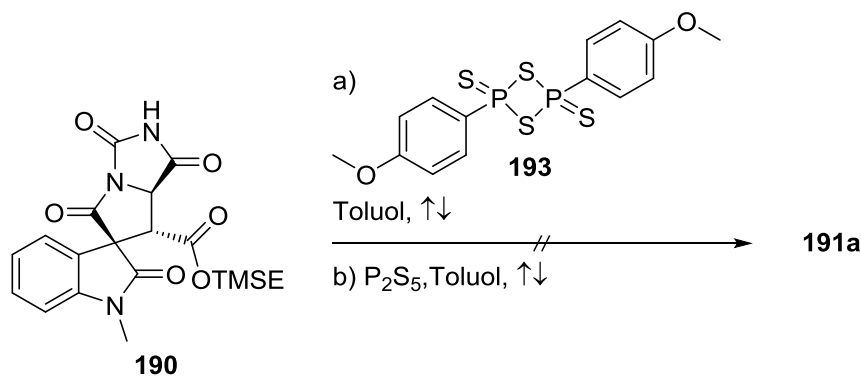
Bedingungen verwendet, um auch das entsprechende Thiohydantoin **191a** zu erzeugen, für welches eine einfachere Funktionalisierung der Thiocarbonylgruppe erwartet wurde.

Durch Reaktion von Pyrrolidinoncarboxamid **150** mit Thio-CDI (*N,N*-Thiocarbonyldiimidazol) und HÜNIG-Base bei Raumtemperatur konnten die beiden Thiohydantoin **191a** und **191b** als untrennbares Diastereomerengemisch (Verhältnis 1.3:1 nach NMR) in einer Ausbeute von 72% erhalten werden. Neben HÜNIG-Base wurde auch die Zugabe von DMAP oder Triethylamin getestet, wobei beide Varianten wesentlich geringere Ausbeuten und ebenfalls ein Diastereomerengemisch lieferten.



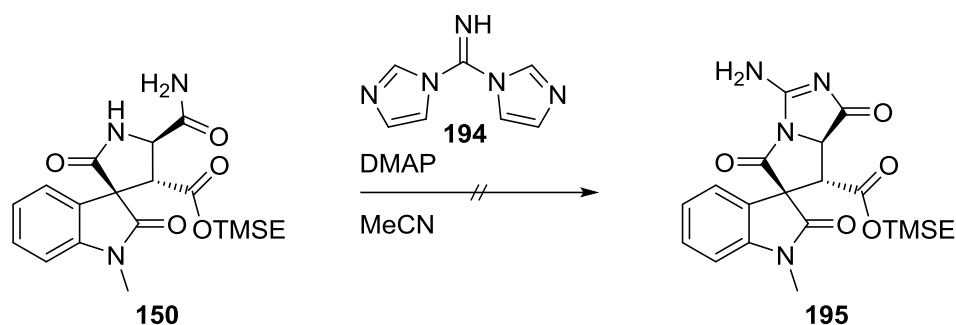
Schema 53. Tautomeren-Gleichgewicht der Thiohydantoin **191a** und **191b**.

Dass beim Thiohydantoin **191a/191b** ein Diastereomerengemisch vorlag, wohingegen dies beim Hydantoin **190** nicht der Fall war, ist dadurch zu erklären, dass sich in Anwesenheit einer Base das Isothioharnstoff-Tautomer leichter bildet. Durch Tautomerisierung der zweiten Carbonylgruppe des Hydantoins käme es zur Bildung eines Imidazols **192**, wodurch die Stereoinformation am C7a' verloren ginge (Schema 53). Das Hydantoin **190** hingegen tautomerisiert nicht so leicht und lässt sich deshalb enantiomerenrein erhalten.



Schema 54. Untersuchungen zur Umsetzung des Hydantoin **190** zum Thiohydantoin **191a**.

Ob das Thiohydantoin **191a** auch aus dem Hydantoin **190** erhältlich wäre, sollte die Reaktion mit LAWESSONS Reagenz (**193**) oder Phosphorpentasulfid zeigen (Schema 54). Die Umsetzung des Hydantoin **190** mit diesen Reagenzien führte jedoch ausschließlich zur Zersetzung des Edukts. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass neben der Harnstoff-Funktion noch vier weitere Carbonylgruppen vorliegen, die reagieren können, und es somit zu keiner selektiven Reaktion kam.



Schema 55. Umsetzung des Pyrrolidinoncarboxamids **150** mit Di(1*H*-imidazol-1-yl)methanimin **194**.

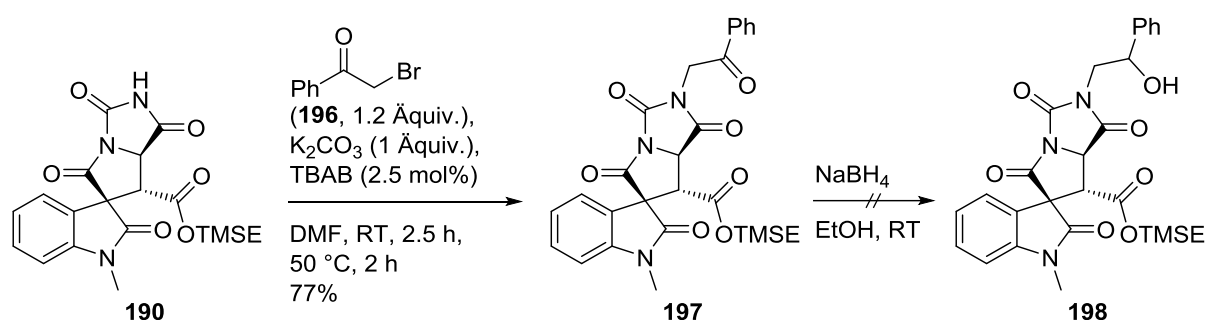
Des Weiteren wurde das Pyrrolidinoncarboxamid **150** auch mit dem Stickstoff-Analogon von CDI, dem Di(1*H*-imidazol-1-yl)methanimin (**194**), umgesetzt. Mit diesem Reagenz gelang es Wu et al. unterschiedliche Amino-Heterocyclen zu synthetisieren, jedoch wurden als Nukleophile bisher keine Amide eingesetzt, sondern lediglich Amine, Alkohole und Thiole.^[94] Es sollte gezeigt werden, ob durch diese Methode auch im hier vorliegenden Fall statt der Harnstoff- oder Thioharnstoff-Funktionalität ein Aminoimidazolinon **195** erzeugt werden kann. Bei dieser Reaktion konnte jedoch keine Umsetzung festgestellt werden.

[94] Y.-Q. Wu, D. C. Limburg, D. E. Wilkinson, G. S. Hamilton, *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 191-193.

3.6 Synthese einer fortgeschrittenen Cyanogramid-Vorstufe über ein Hydantoin

Der Aufbau des tetracyclischen Hydantoins stellte einen weiteren entscheidenden Schritt in Richtung Cyanogramid (**16**) dar, in Folge dessen untersucht wurde, wie die Styrylseitenkette am besten an das Hydantoin anzubringen wäre.

Der erste Ansatz zur Einführung der Styryl-Funktion erfolgte durch Umsetzung des Hydantoins **190** mit 2-Brom-1-phenylethan-1-on (**196**) in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Tetrabutylammoniumbromid (Schema 56) analog zur Methode, die bereits von MANZO et al. zur Totalsynthese von Parazoanthin B verwendet wurde.^[95] Dadurch konnte der Tetracyclus **197** mit der 2-Oxo-2-phenylethyl-Seitenkette in einer guten Ausbeute von 77% erhalten werden.



Schema 56. Einführung der Styrylseitenkette über die Reaktion des Hydantoins **190** mit Bromacetophenon **196** und anschließend geplanter Reduktion und Eliminierung.

Das Keton in der Seitenkette sollte daraufhin mit Natriumborhydrid reduziert und nach Eliminierung des gebildeten Alkohols **198** das Enamid **200** erhalten werden. Allerdings gelang bereits die Reduktion der Carbonylfunktion mit Natriumborhydrid in Ethanol nach den Bedingungen von MANZO et al. nicht. Hierbei kam es zur Zersetzung, sodass weder das Edukt, noch ein gebildetes Produkt isoliert werden konnten. Es ist bekannt, dass durch Verwendung von Natriumborhydrid in Alkoholen als Lösungsmittel dessen Reaktivität gesteigert wird.^[96] Hierdurch ist eine Reduktion des Esters ebenfalls denkbar, wohingegen eine Reduktion der Amide eher unwahrscheinlich ist. Ein Diol, welches bei der Reduktion von Ester und Keton entstünde, wurde allerdings nicht nachgewiesen.

Eine weitere Möglichkeit, die Styrylseitenkette am Hydantoin zu installieren, stellt die kupfervermittelte C-N-Kupplung dar. Zunächst wurde das Hydantoin **190** gemäß BUCHWALD-Bedingungen mit (*E*)- β -Bromstyrol (**70**) umgesetzt (Schema 57). Unter diesen Bedingungen konnte jedoch kein Produkt isoliert werden. In der Literatur ist lediglich ein Beispiel beschrieben, wonach ein Hydantoin in einer BUCHWALD-Kupplung eingesetzt wurde. VACHAL et al. gelang, ein Hydantoin mit stöchiometrischer Menge Kupferiodid an ein Iodaren zu koppeln.^[97]

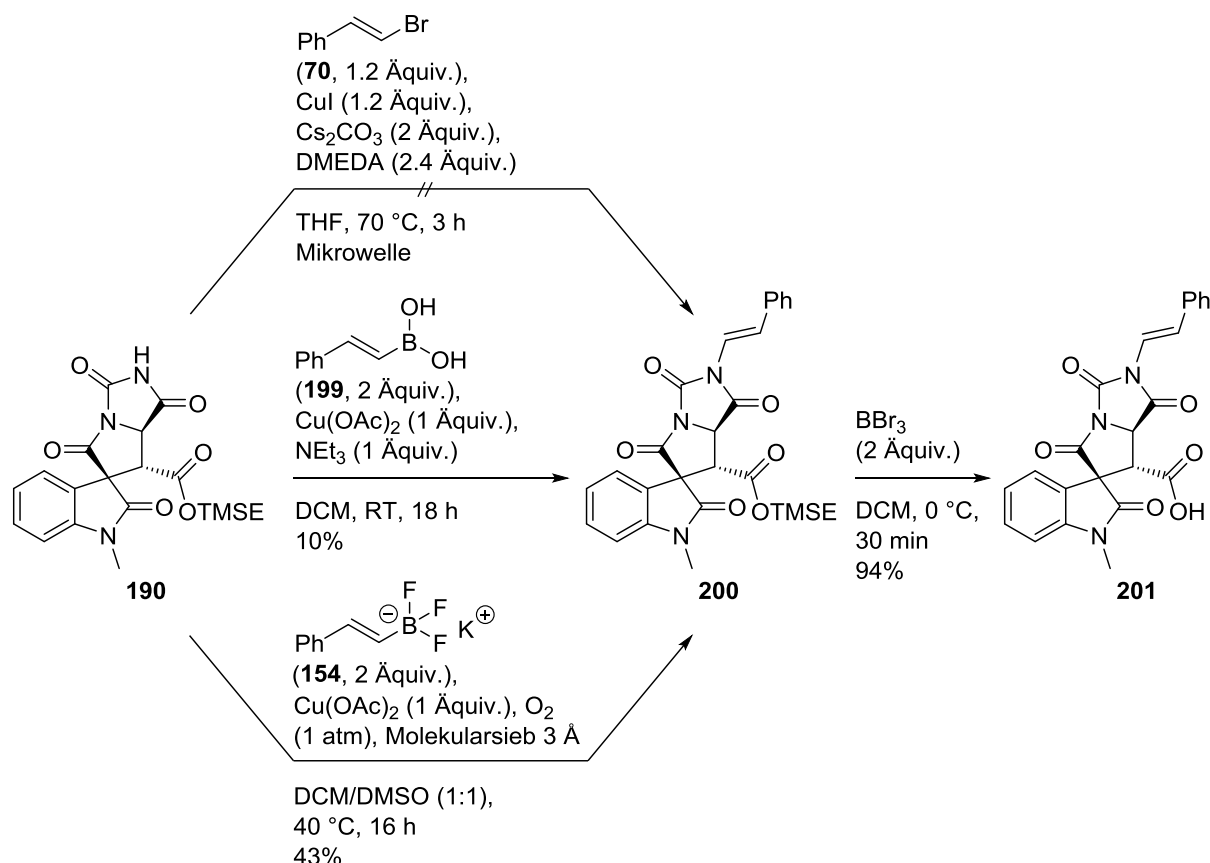
[95] F. Tinto, D. Pagano, E. Manzo, *Tetrahedron* **2015**, 71, 4379-4384.

[96] R. E. Davis, J. A. Gottbrath, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 895-898.

[97] P. Vachal, S. Miao, D. Guiadeen, V. J. Colandrea, M. J. Wyratt, S. P. Salowe, L. M. Sonatore, J. A. Milligan, R. Hajdu, A. Gollapudi, C. A. Keohane, R. B. Lingham, S. M. Mandala, J. A.

In einer anderen kupfervermittelten Kupplung wurde statt des Bromstyrols **70** die Styrylboronsäure **199** in Gegenwart von Kupfer(II)acetat und Triethylamin eingesetzt. Unter diesen Bedingungen gelang es WINTERS et al. ein Hydantoin an eine Arylboronsäure zu koppeln.^[98] Im Fall des tetracyclischen Hydantoins **190** konnten auf diese Weise lediglich 10% des gewünschten Styrylhydantoins **200** nach 18 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur erhalten werden.

Betrachtet man im Vergleich hierzu die Bedingungen der BATEY-Kupplung,^[55] so unterscheiden sich diese lediglich in der Verwendung eines Trifluorborats im Gegensatz zur Boronsäure und der Nutzung einer Sauerstoffatmosphäre.



Schema 57. Kupfervermittelte C-N-Kupplungen zur Einführung der Styrylseitenkette am Hydantoin **190** und anschließende Entschützung zur Carbonsäure **201**.

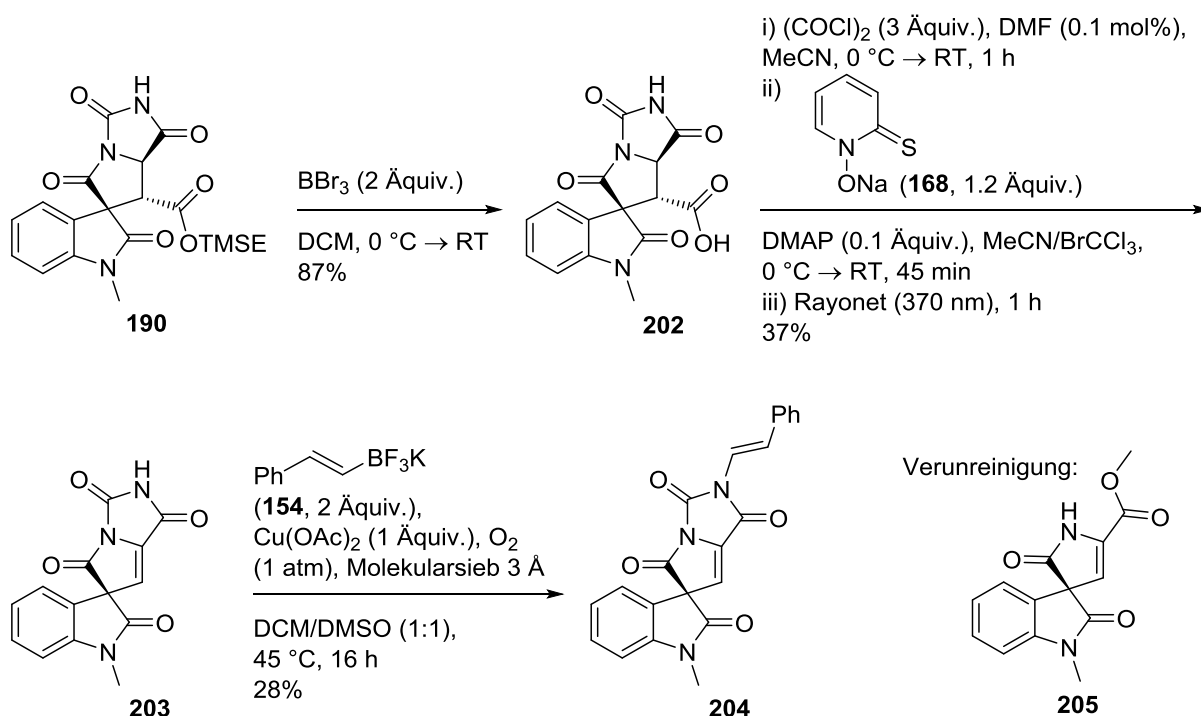
Durch Verwendung der Bedingungen vom BATEY mit Styryltrifluorborat **154** als Kupplungspartner gelang es schließlich, das tetracyclische Styrylhydantoin **200** in einer moderaten Ausbeute von 43% zu erhalten (Schema 57). Dies ist jedoch bereits das Resultat intensiver Optimierung der Reaktionsbedingungen und stellt einen wichtigen Schritt in Richtung Cyanogramid (**16**) dar.

DeMartino, X. Tong, M. Wolf, D. Steinhuebel, G. R. Kieczkowski, F. J. Fleitz, K. Chapman, J. Athanasopoulos, G. Adam, C. D. Akyuz, D. K. Jena, J. W. Lusen, J. Meng, B. D. Stein, L. Xia, E. C. Sherer, J. J. Hale, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2945-2959.

[98] D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2993-2936.

Durch Entschützung mit Bortribromid konnte dann aus **200** die tetracyclische Carbonsäure **201** in einer sehr guten Ausbeute von 94% erhalten werden. Die Carbonsäure **201** hielt den Bedingungen der BARTON-Decarboxylierung allerdings nicht stand, sodass die Doppelbindung im C-Ring von der Verbindung **201** ausgehend nicht eingeführt werden konnte. Grund hierfür könnte die bereits installierte Enamid-Seitenkette sein, die unter den Decarboxylierungsbedingungen instabil ist. Deshalb sollte nun die oxidative Decarboxylierung der C-N-Kupplung vorangehen.

Hierfür wurde der tetracyclische TMSE-Ester **190** zunächst zur Säure entschützt (Schema 58). Dieser Schritt gelang wiederum problemlos mit Bortribromid in einer sehr guten Ausbeute von 87%. Die entstandene tetracyclische Carbonsäure **202** wies wegen des enthaltenen Hydantoins und der Carbonsäure-Gruppe eine noch höhere Polarität auf als die zuvor hergestellten Carbonsäuren **164** oder **179** (vgl. Kapitel 3.4.1 und 3.4.2). Glücklicherweise konnte die tetracyclische Carbonsäure **202** gerade wegen dieser hohen Polarität und der damit einhergehenden schlechteren Löslichkeit, aus Acetonitril gefällt und somit in hoher Reinheit erhalten werden.



Schema 58. Synthese des Hydantoin-Analogons **204** von Cyanogramid (**16**) ausgehend vom Tetracyclus **190**.

Unklar war nun, ob das Hydantoin mit dem ungeschützten Imid-NH die Bedingungen der BARTON-Decarboxylierung tolerieren würde. Die Carbonsäure **202** wurde zunächst in Acetonitril suspendiert, löste sich jedoch allmählich durch Bildung des Säurechlorids mit Oxalylchlorid. Bei der folgenden Umsetzung zum BARTON-Ester und Bestrahlung konnte dann die Masse des eliminierten Tetracyclus **203** anhand von TLC/MS-Analytik nachgewiesen werden.

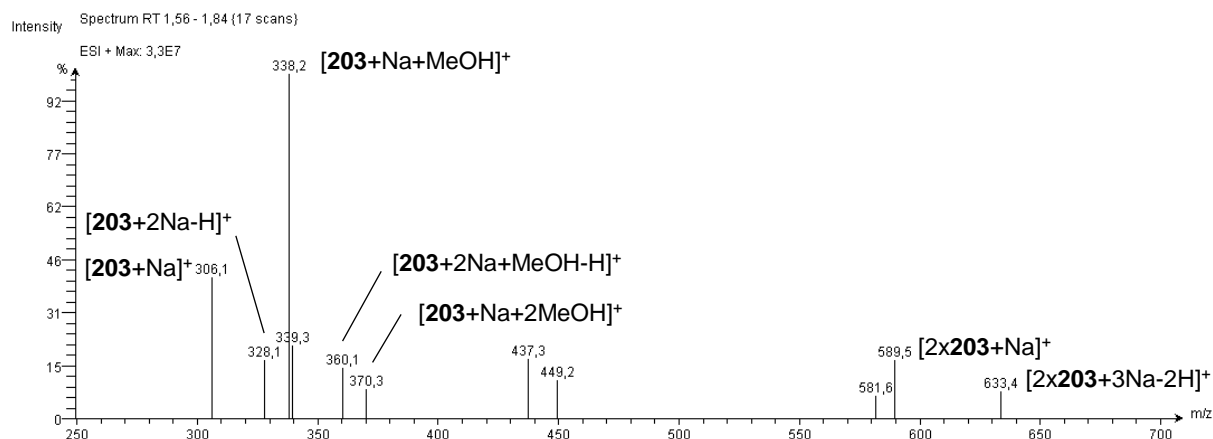


Abbildung 14. ESI(+)-Massenspektrum der TLC/MS-Analytik des Tetracyclus **203**.

Im erhaltenen Massenspektrum der TLC/MS-Analytik (Abbildung 14) lassen sich eine Vielzahl der detektierten Ionen dem Tetracyclus **203** zuordnen ($m/z = 306$ [$M+Na$] $^+$, 328 [$M+2Na-H$] $^+$, 338 [$M+Na+MeOH$] $^+$, 360 [$M+2Na+MeOH-H$] $^+$, 370 [$M+Na+2MeOH$] $^+$, 589 [$2M+Na$] $^+$ und 633 [$2M+3Na-2H$] $^+$ u). Die Aufreinigung des Tetracyclus **203** gestaltete sich allerdings schwierig, da wie auch bei der Decarboxylierung zum Pyrrolidinon **169** (vgl. Kapitel 3.4.2), eine recht komplexe Mischung an Verbindungen erhalten wurde. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel mit $CHCl_3/MeOH$ als Eluent konnte der decarboxylierte Tetracyclus **203** als Hauptprodukt isoliert werden. Die NMR-Spektren der Verbindung enthielten diese zwar als Hauptkomponente, wiesen allerdings auch einen erheblichen Anteil an Verunreinigungen auf. Eine weitere säulenchromatographische Reinigung unter denselben Bedingungen sorgte hierbei nur für eine Verringerung der Menge der erhaltenen Substanz nicht jedoch für einen geringeren Grad an Verunreinigung. Somit wurde vermutet, dass sich der Tetracyclus **203** unter Normalphasen-Chromatographiebedingungen zersetzt, wohingegen die entsprechende tetracyclische Carbonsäure **202** stabil war sowie in hoher Reinheit erhalten und gelagert werden konnte.

Das tetracyclische Hydantoin **203** wurde daraufhin in der BATEY-Kupplung eingesetzt, um die Styrylseitenkette am Hydantoin zu installieren (Schema 58). Durch Reaktion mit Styryl-trifluorborat **154** und Kupfer(II)acetat unter Sauerstoffatmosphäre konnte nach 16 h bei Raumtemperatur in DCM/DMSO (Dimethylsulfoxid) das Hydantoin-Analogon **204** von Cyanogramid (**16**) erhalten werden. Hierbei konnten bei der Chromatographie von **204** über Kieselgel mit Petrolether/EtOAc als Eluent wieder Instabilitäten ähnlich zur Vorgänger-Verbindung **203** festgestellt werden. In diesem Fall konnten jedoch im Vergleich zu **203** wesentlich sauberere NMR-Spektren erhalten werden. Diese wiesen neben dem Tetracyclus mit Styrylseitenkette **204** noch den Methylester **205** (12%, Schema 58) auf, der wahrscheinlich durch den Zerfall der Hydantoin-Teilstruktur bei Chromatographie der Vorstufe entstanden sein muss, da in der Aufreinigung der BATEY-Kupplung kein Methanol verwendet wurde.

Zum Abtrennen des Methylesters **205** wurde HPLC-Analytik auf Normalphase mit *n*-Hexan/*iso*-Propanol durchgeführt, aber auch hierbei kam es zur Zersetzung, da ein Chromatogramm erhalten wurde, das gar keine Hauptkomponente mehr enthielt, sondern stattdessen etliche überlagerte kleine Peaks ähnlicher Intensität. Des Weiteren wurde zur

Aufreinigung eine Umkehrphasen-Chromatographie an RP18-Kieselgel mit MeOH/H₂O angewendet, hierbei konnte allerdings kein Produkt mehr isoliert werden, stattdessen kam es zu vollständiger Zersetzung auf der Chromatographiesäule.

3.6.1 ECD-Spektrum des Hydantoin-Analogons von Cyanogramid

Da nun das Hydantoin-Analogon **204** erhalten werden konnte und dieses sich vom natürlich vorkommenden Cyanogramid (**16**) nur durch die Anwesenheit der Harnstoff-Funktion des Hydantoins im Gegensatz zur Esteraminal-Teilstruktur unterscheidet, wurde vom Analogon **204** ein ECD-Spektrum gemessen (Abbildung 15), um dieses mit dem publizierten ECD-Spektrum^[28] von Cyanogramid (**16**) zu vergleichen.

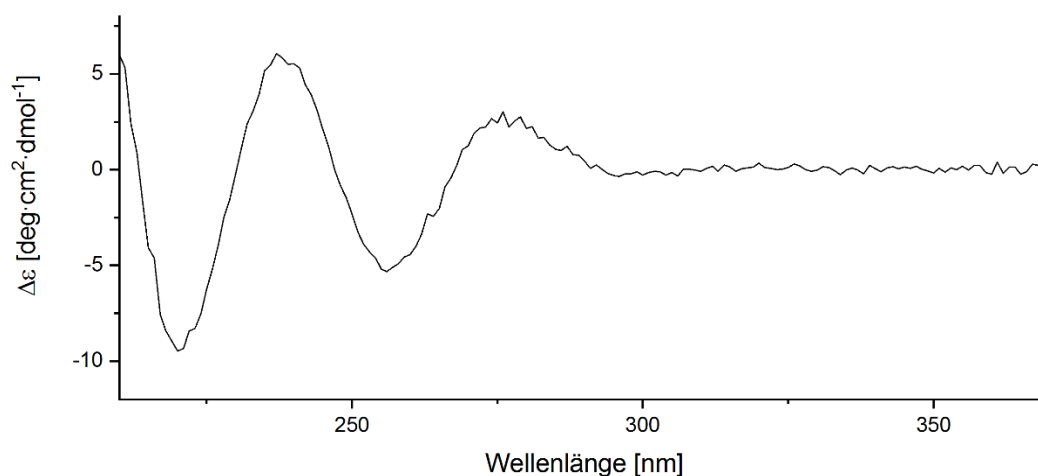
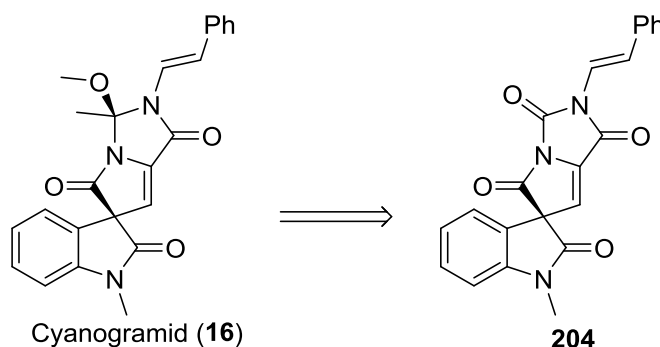


Abbildung 15. ECD-Spektrum des Cyanogramid-Analogons mit Hydantoin-Teilstruktur **204** (MeOH, $c = 0.01$ mg/ml).

Im direkten Vergleich der ECD-Spektren fällt auf, dass die Minima und Maxima des $\Delta\epsilon$ -Wertes beider Spektren ziemlich exakt bei den gleichen Wellenlängen liegen, bei $\lambda_{\max}(\Delta\epsilon)$ 276 (3.0), 258 (–4.9), 237 (6.1) und 220 (–9.5) nm für das Analogon **204** sowie bei 310 (–1.4), 277 (1.1), 258 (–5.3), 238 (2.2) und 222 (–2.6) nm für Cyanogramid (**16**). Cyanogramid (**16**) weist aber im Gegensatz zum Hydantoin-Analogon **204** ein zusätzliches Minimum bei 310 nm auf. Das ECD-Spektrum scheint also zum Großteil vom tetracyclischen Grundgerüst geprägt zu sein, dass bei beiden Verbindungen ähnlich ist. Die starke Ähnlichkeit beider ECD-Spektren ist ebenfalls ein Nachweis dafür, dass die absolute Konfiguration von Cyanogramid (**16**) der des tetracyclischen Hydantoins **204** entspricht. Dafür spricht ebenfalls, dass die gemessenen Drehwerte beider Verbindungen ebenfalls dasselbe Vorzeichen besitzen ($[\alpha]_D^{20} = -21.0$, $c = 1.0$ für **204** und $[\alpha]_D^{20} = -96.0$, $c = 0.1$ für **16**^[28]). Dass die Zahlenwerte der Drehwerte sich so stark unterscheiden, liegt wahrscheinlich zum Großteil am Vorhandensein des zusätzlichen Stereozentrums beim Cyanogramid (**16**).

3.7 Untersuchungen zur Erzeugung der Esteraminal-Struktur ausgehend von Hydantoinen

Mit dem tetracyclischen Hydantoin **204** in Händen wurden nun die letzten Schritte zum Cyanogramid (**16**) angegangen. Hierbei sollte die Harnstoff-Teilstruktur des Hydantoins in das im Cyanogramid vorliegende Esteraminal überführt werden (Schema 59).



Schema 59. Das tetracyclische Hydantoin **204** als möglicher Vorläufer von Cyanogramid (**16**).

3.7.1 Funktionalisierung der Carbonyl-Funktion des Hydantoins

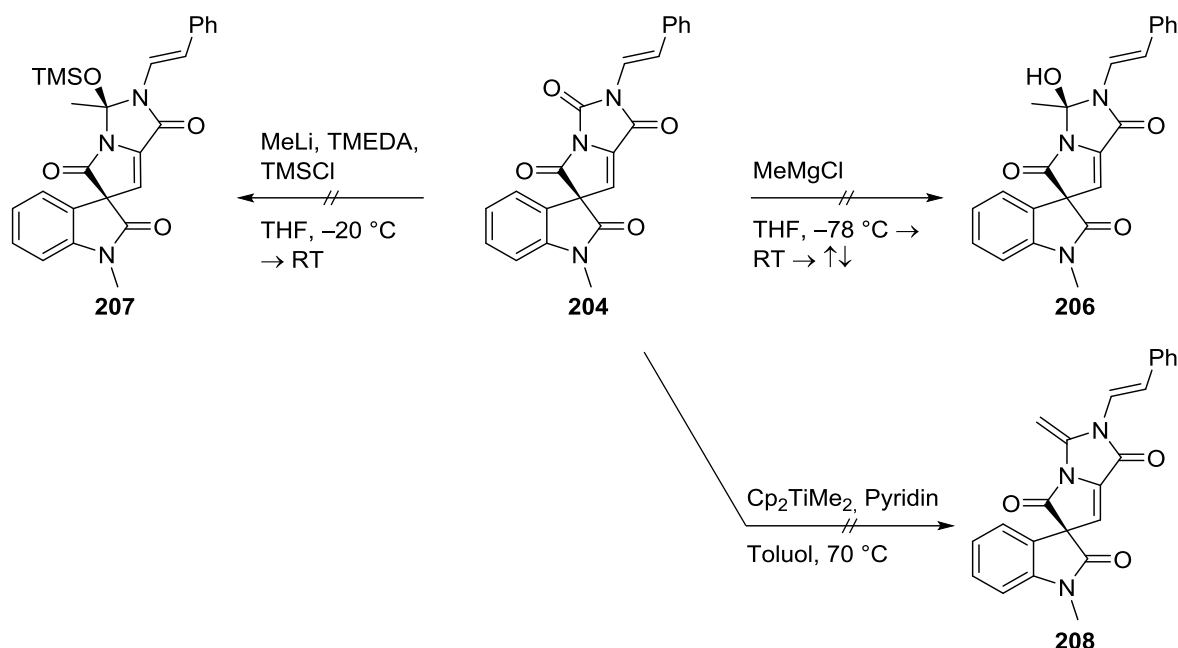
Von HAWKINS et al. ist bekannt, dass ein Hydroxyaminal durch Umsetzung eines alkylierten Hydantoins mit einer Benzyl-Grignard-Verbindung erhalten werden kann,^[99] weshalb es zu eruieren galt, ob auch das tetracyclische Hydantoin **204** ein geeignetes Edukt für diese Reaktion darstellt.

Zunächst wurde das tetracyclische Hydantoin **204** mit Methylmagnesiumchlorid umgesetzt, um das Hydroxyaminal **206** zu erzeugen (Schema 60). Im hier untersuchten Fall lagen neben den Carbonyl-Gruppen des Hydantoins, des Pyrrolinons und des Indolinons auch die labile Enamid-Struktur der Seitenkette vor, welche alle zu Nebenreaktionen führen können.

Aufgrund dieser Problemfaktoren wurde die Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid anfangs bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Nachdem nach einer Stunde kein Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt worden war, wurde die Reaktionslösung schrittweise bis auf Raumtemperatur erwärmt. Da auch bei dieser Temperatur nach einer Stunde kein Umsatz festzustellen war, wurde die Reaktionslösung zum Rückfluss erhitzt, was allerdings zur Zersetzung des Edukts führte. Um eine höhere Reaktivität bei niedrigerer Temperatur zu erhalten, wurden Methyllithium und TMEDA verwendet. TMEDA trägt durch Komplexierung des Lithiums zur Erhöhung der Nukleophilie des Methylanions bei.^[100] Zusätzlich wurde TMSCl zugegeben, um das entstehende Alkoholat als Silylether **207** abzufangen. Bei niedriger Temperatur ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) konnte analog zum GRIGNARD-Reagenz kein Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur sorgte hier für eine Zersetzung des Edukts **204**.

[99] R. A. Lamb, N. T. Lucas, G. Lessene, B. C. Hawkins, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10120-10133.

[100] H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7130-7178.

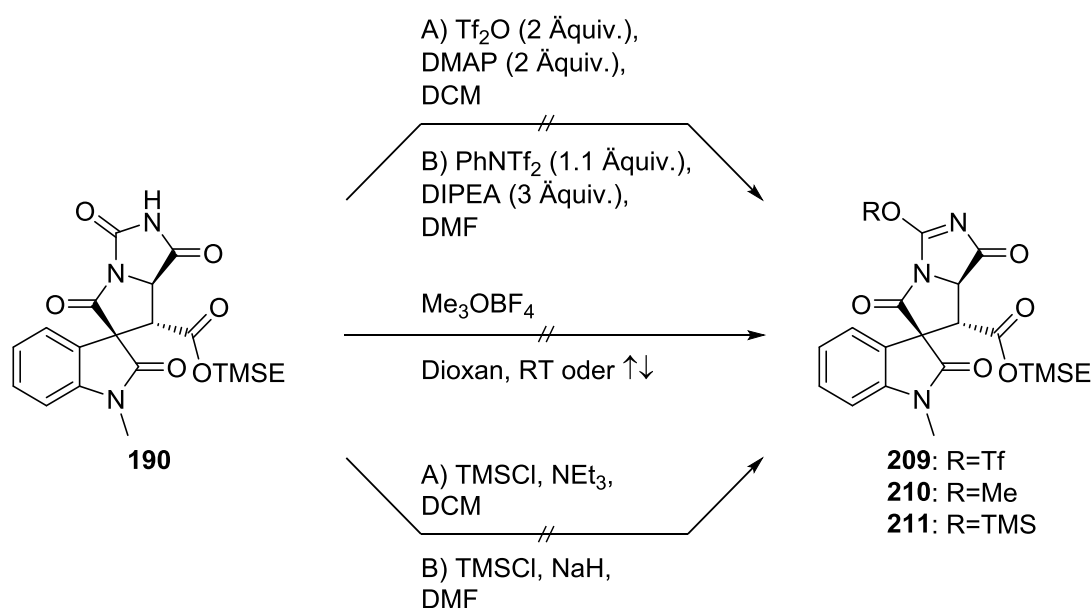


Schema 60. Untersuchungen zur Reaktivität der Harnstoff-Carbonylgruppe des tetracyclischen Hydantoins **204** mit organometallischen Methylnukleophilen sowie mit PETASIS-Reagenz.

Eine Alternative, um die Carbonylgruppe des Hydantoins **204** zu funktionalisieren, wäre die Erzeugung einer Methylen-Funktion. Zur Methylenierung von Carbonylgruppen eignen sich insbesondere Titan-Komplexe wie TEBBE- oder PETASIS-Reagenz. In einer Arbeit von PETASIS et al. gelang es, einige heterosubstituierte Carbonylgruppen mit Cp_2TiMe_2 zur entsprechenden Methylen-Funktion umzusetzen. Neben sauerstofffunktionalisierten Carbonylgruppen wie Estern, Lactonen und Kohlensäureestern wurden auch stickstoffsubstituierte Carbonylgruppen wie Amide, Lactame und Imide umgesetzt,^[101] allerdings gab es bisher keine Arbeit, bei der Harnstoff-Carbonylgruppen umgesetzt wurden. Unter den Standard-Bedingungen wurde keine Reaktion des tetracyclischen Hydantoins **204** mit PETASIS-Reagenz und Pyridin bei $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ festgestellt.

Da keine der zuvor beschriebenen Reaktionen zu einer Modifikation der Hydantoin-Teilstruktur führte, wurde im Folgenden ein Ansatz verfolgt, der die Umsetzung des Harnstoffteils der Hydantoinvorstufe **190** zu den Isoharnstoff-haltigen Strukturen **209-211** ermöglichen sollte (Schema 61). Es wurde aber weder bei den Triflylierungsreagenzien Tf_2O und PhNTf_2 noch bei der Verwendung von TMSCl mit Triethylamin oder Natriumhydrid ein Umsatz des Hydantoins **190** festgestellt. Auch die Verwendung von MEERWEINS Salz (Me_3OBF_4) führte nicht zur Reaktion, weder bei der Hydantoin-Teilstruktur, noch bei anderen Carbonylgruppen des Moleküls. Eine weitere Erhöhung der Temperatur sorgte nur für die Zersetzung des Edukts.

[101] S.-P. Lu, N. A. Petasis, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2393-2396.



Schema 61. Versuche zur Acylierung, Alkylierung und Silylierung der Harnstoff-Carbonylgruppe des tetracyclischen Hydantoin **190**.

Da keine der genutzten Bedingungen zu einer Funktionalisierung der tetracyclischen Hydantoinen führte, schien es zunächst unklar, ob Hydantoinen generell nicht unter den gewählten Bedingungen an der Harnstoff-Carbonylgruppe funktionalisiert werden können, oder ob es an der dichten Funktionalisierung der tetracyclischen Hydantoinen **190** und **204** lag, dass es zu keiner Reaktion oder zur Zersetzung kam.

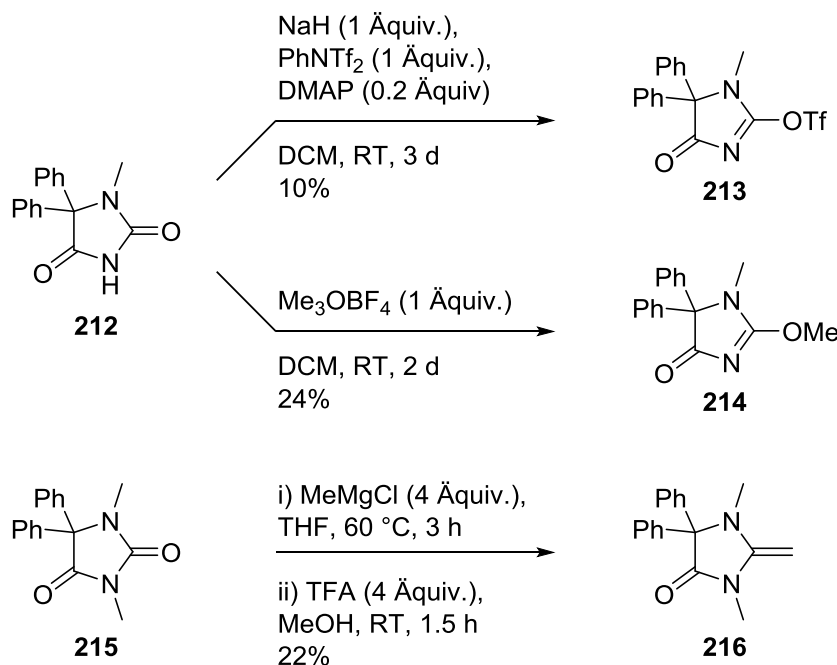
3.7.2 Untersuchungen zur Funktionalisierung der Harnstoff-Carbonylgruppe von einfachen Hydantoinen am Beispiel von Methylphenytoinen

Im Rahmen einer Bachelorarbeit von S. TEBBE wurden Untersuchungen zur Funktionalisierung der Methylphenytoine **212** und **215** durchgeführt. Hierdurch sollte festgestellt werden, ob die Funktionalisierung der Harnstoff-Carbonylfunktion von einfachen Hydantoinen mit Phenytoin als Modellverbindung möglich ist (Schema 62).^[102]

Es konnte gezeigt werden, dass ausgehend vom monomethylierten Phenytoin **212** eine Umsetzung mit PhNTf_2 zum Triflyl-Isoharnstoff **213** und mit MEERWEINS Salz zum Methyl-Isoharnstoff **214** möglich ist. Die Ausbeuten lagen bei 10 bzw. 24% und die Reaktionszeiten waren mit zwei bis drei Tagen lang. Dass die gleichen Bedingungen beim tetracyclischen Hydantoin **190** zu keinem Produkt führten, liegt wahrscheinlich an der Anwesenheit weiterer funktioneller Gruppen, die im einfachen Fall des Phenytoins **212** nicht vorhanden sind.

[102] S. Tebbe, Bachelorarbeit, Untersuchungen zur Reaktivität der Carbonyl-Funktionen von Hydantoinen im Rahmen der Totalsynthese von Cyanogramid, Technische Universität Braunschweig, **2017**.

Die Ergebnisse dieser Bachelorarbeit belegen jedoch, anhand der langen Reaktionszeiten und geringen Ausbeuten, die geringe Reaktivität der Harnstoff-Funktion. Die Regioselektivität der Reaktionen für die Harnstoff-Carbonylgruppe wurde mittels ^1H , ^{13}C -HMBC-Korrelationen eindeutig ermittelt.^[102]



Schema 62. Erfolgreiche Versuche zur Funktionalisierung der Harnstoff-Carbonylfunktion der Phenytoine **212** und **215**.

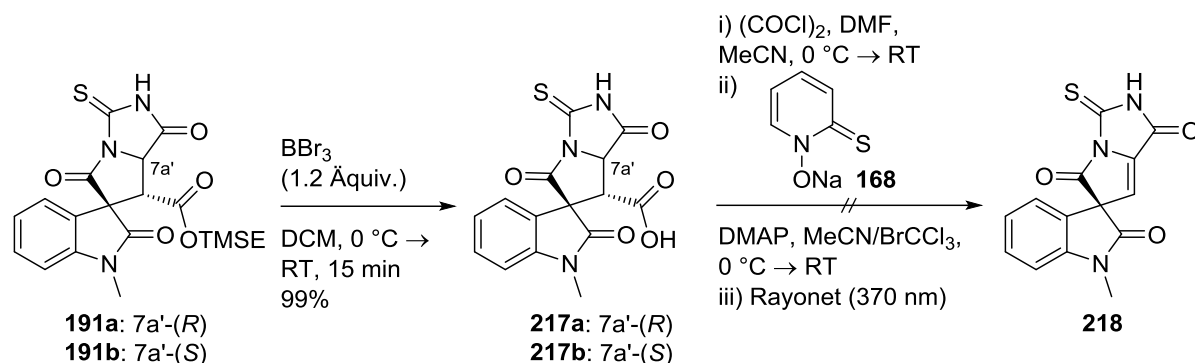
Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Umsetzung des dimethylierten Phenytoins **215** mit metallorganischen Reagenzien die Erzeugung eines Methylenimidazolidinons **216** erlaubt. Das Methylenimidazolidinon **216** konnte durch Umsetzung von Phenytoin **215** mit Methylmagnesiumchlorid und anschließender Eliminierung der Alkoholfunktion mit TFA in einer Ausbeute von 22% erhalten werden. Dies macht deutlich, dass die Umsetzung der Harnstoff-Carbonylgruppe zur Methylengruppe prinzipiell möglich ist. Die Eliminierung des nach dem Angriff der GRIGNARD-Verbindung entstandenen Hydroxyaminals wurde in Methanol durchgeführt, sodass nach der Eliminierung zum Methylenimidazolidinons **216** eine anschließende Addition von Methanol zum entsprechenden Esteraminal möglich gewesen wäre. Dieses Esteraminal konnte allerdings nicht erhalten werden.^[102]

Andere Versuche, das Phenytoin **216** mit organometallischen Reagenzien umzusetzen, lieferten nicht das gewünschte Produkt. Mit Methyllithium kam es zur Zersetzung des eingesetzten Edukts, wahrscheinlich aufgrund der zu hohen Reaktivität des Reagenzes, bei Umsetzung mit PETASIS-Reagenz fand keine Reaktion statt.^[102]

Mit den verwendeten Methoden gelang zwar eine Umsetzung der Phenytoine **212** und **215**, allerdings zeigte sich auch schon bei diesen besonders einfachen Hydantoinen die geringe Reaktivität der Harnstoff-Funktion, sodass es durchaus verständlich ist, dass im wesentlich komplexeren Fall der tetracyclischen Hydantoinen (vgl. Kapitel 3.7.1) keine Reaktionsprodukte beobachtet wurden.

3.7.3 Untersuchung zur Erzeugung des Esteraminals ausgehend von Thiohydantoinen

Da ausgehend von den tetracyclischen Hydantoinen **190** und **204** keine selektive Reaktion an der Harnstoff-Carbonylgruppe möglich war, wurde mit dem Thiohydantoin **191** weitergearbeitet, für welches eine einfachere Funktionalisierung der Thiocarbonylgruppe zu erwarten war.^[103]



Schema 63. TMSE-Entschützung und versuchte BARTON-Decarboxylierung ausgehend vom tetracyclischen Thiohydantoin **191**.

Zunächst wurde untersucht, ob sich ein Thiohydantoin als Substrat für die BARTON-Decarboxylierung eignete. Hierzu wurde zunächst die Carbonsäure des tetracyclischen Thiohydantoins **217** durch Abspaltung der TMSE-Schutzgruppe mit Bortribromid aus dem Thiohydantoin **191** hergestellt (Schema 63), was in sehr guter Ausbeute von 99% verlief. Da beim Edukt **191** bereits von einem Diastereomerenmisch ausgegangen wurde, wurden auch alle in den folgenden Stufen erhaltenen Thiohydantoinderivate als Diastereomerenmische isoliert. In keinem Fall war es möglich, die Diastereomere voneinander zu trennen.

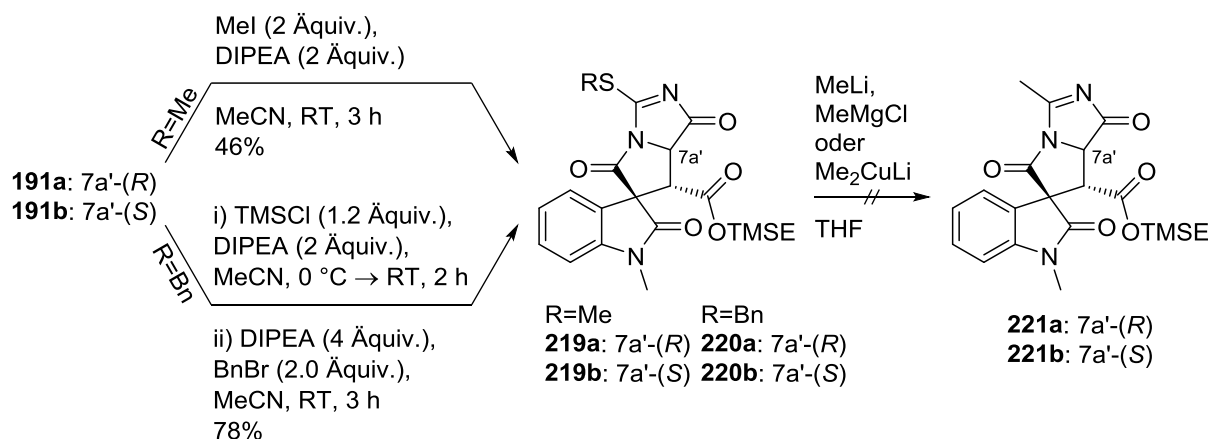
Anschließend wurde die Carbonsäure **217** unter den optimierten Decarboxylierungsbedingungen umgesetzt (Schema 63), allerdings konnte bei der Bestrahlung der Reaktionslösung nur die Zersetzung des Edukts festgestellt werden. Da Schwefel eine hohe Tendenz zur Radikalbildung aufweist, welches auch die Grundlage des Mechanismus der BARTON-Decarboxylierung darstellt, kann die Reaktion der Thiocarbonylgruppe mit Radikalen während der Bestrahlung zu unspezifischen Nebenreaktionen geführt haben, die schließlich die Zersetzung des Edukts bewirkten.

Die gewonnenen Erkenntnisse zeigen, dass die Decarboxylierung nicht in Anwesenheit der Thioharnstofffunktion durchgeführt werden kann.

Im neu entwickelten Ansatz soll das tetracyclische Thiohydantoin **191** mittels Iodmethan oder auch Benzylbromid am Schwefel alkyliert werden, um eine Abgangsgruppe zu generieren. Durch anschließenden Angriff eines Methylnukleophils soll dann das Methylimidazolinon **221** erhalten werden. Die Umsetzung von **191** mit Iodmethan und HÜNIG-Base lieferte den methylierten Isothioharnstoff **219** in einer Ausbeute von 46%. Eine Benzylierung des

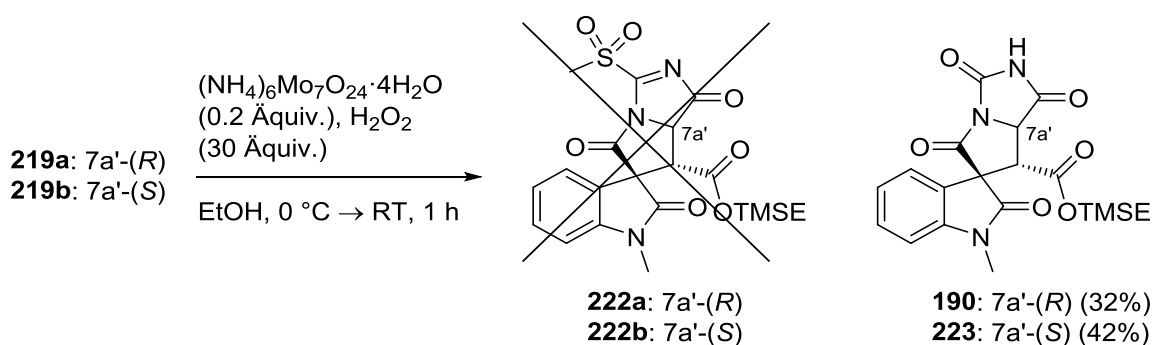
[103] J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chem Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883-6886; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6987-6990.

Schwefels analog zu einer Methode von PALOMO et al.^[103] lieferte das benzylierte Derivat **220** in einer wesentlich besseren Ausbeute von 78%. Im Folgenden wurden sowohl das Methyl- als auch das Benzyl-Derivat mit Methyllithium, Methylmagnesiumchlorid oder Lithiumdimethylcuprat umgesetzt, wobei jedoch kein Methylimidazolinon **221** erhalten werden konnte. Im Fall von PALOMO et al. gelang die Umsetzung eines benzylierten Thiohydantoin-Derivats mit Phenylmagnesiumbromid, wodurch von ihnen ein Phenylimidazolinon analog zu Verbindung **221** erhalten wurde.^[103]



Schema 64. Alkylierung des Thioharnstoffs **221** zu den Isothioharnstoffen **219** und **220**, sowie Untersuchungen zur Einführung einer Methylgruppe mit Organometallverbindungen.

Um die Reaktivität des methylierten Isothioharnstoffs **219** gegenüber den Nukleophilen zu erhöhen, wurde der Thioether in ein Sulfon **222** überführt, da dieses eine weitaus bessere Abgangsgruppe darstellt (Schema 65). Hierfür wurde eine Methode von JULIA et al. genutzt, mit der schon 2-(Methylthio)thiazole in die entsprechenden Sulfone überführt werden konnten.^[104]



Schema 65. Untersuchungen zur Synthese des Sulfons **222** aus dem methylierten Isothioharnstoff **219**.

Der methylierte Isothioharnstoff **219** wurde hierbei mit Wasserstoffperoxid (30 Äquiv.) und einer katalytischen Menge an Ammoniumheptamolybdat umgesetzt. Das Sulfon schien hierbei tatsächlich eine wesentlich bessere Abgangsgruppe darzustellen, da statt Verbindung **222** nur die beiden diastereomeren Hydantoin **190** und **223** isolierbar waren, die wahrscheinlich durch den nukleophilen Angriff von Wasser und Verlust des Sulfons entstanden sind. Die

[104] J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.

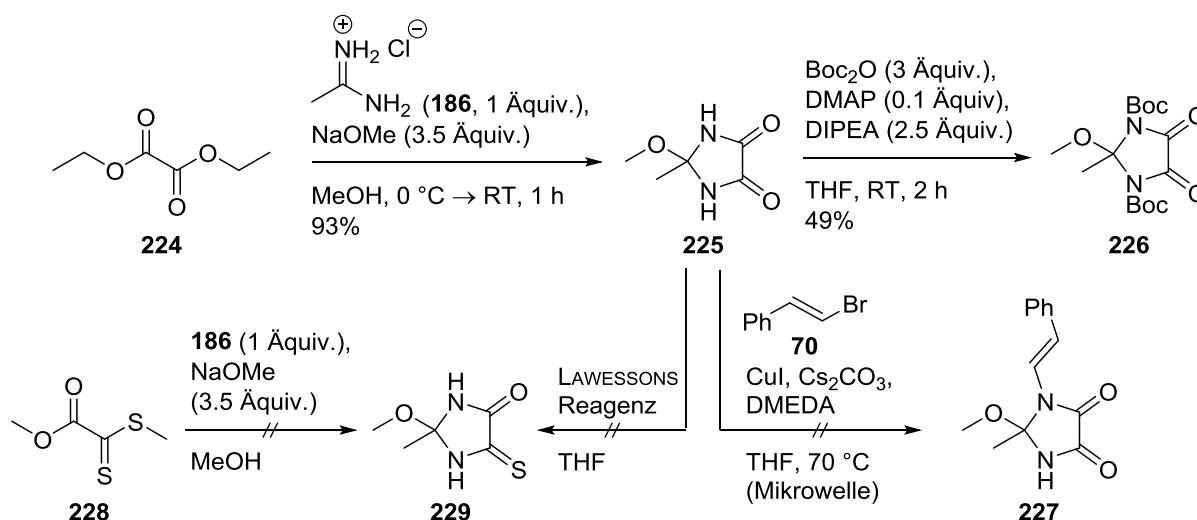
beiden diastereomeren Hydantoine **190** und **223** konnten im Gegensatz zu allen Thiohydantoinen voneinander getrennt werden.

Da die Esteraminal-Teilstruktur auch durch Funktionalisierung des Thiohydantoins **191** nicht erhalten werden konnte, wurde diese Herangehensweise ebenfalls verworfen.

3.8 Untersuchungen der Reaktivität von Esteraminen

Da bisher weder durch Cyclisierung mit einer Acetylgruppe, noch durch Funktionalisierung von Hydantoinen oder Thiohydantoinen die im Cyanogramid (**16**) vorliegende Esteraminal-Teilstruktur erzeugt werden konnte, wurde nun zunächst die allgemeine Reaktivität von Esteraminen anhand von kleineren Modellverbindungen untersucht.

In der Literatur ist das von Ek et al. synthetisierte 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4,5-dion (**225**, Schema 66) beschrieben, bei welchem ein Esteraminal in einen fünfgliedrigen Ring eingebunden ist.^[105] Dieses weist im Vergleich zur im Cyanogramid (**16**) vorliegenden Teilstruktur im Imidazol-Ring zwei Carbonyl-Gruppen auf statt einer Carbonyl-Gruppe und einer Alkylden-Funktion.



Schema 66. Synthese und weitere Modifikation des 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4,5-dions (**225**).

Das Esteraminal **225** sollte im Folgenden weiter funktionalisiert werden, um die Reaktivität dieser Strukturen näher zu erforschen und zu eruieren, ob dieses Molekül als Vorläufer in der Totalsynthese von Cyanogramid (**16**) eingesetzt werden kann.

Die Synthese des 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4,5-dions (**225**) nach Ek et al. durch Reaktion von Diethyloxalat (**224**) mit Acetamidin-Hydrochlorid (**186**) und Natriummethanolat verlief problemlos und in einer sehr guten Ausbeute von 93%. Das Esteraminal **225** wurde als farbloser Feststoff erhalten, der über mehrere Monate hinweg bei Raumtemperatur gelagert werden konnte.

Da bisher keinerlei Kreuzkupplungen mit solchen Systemen bekannt waren, war eine Umsetzung des 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4,5-dions (**225**) mit (*E*)-β-Bromstyrol (**70**) interessant, da das entstehende Enamid **227** der entsprechenden Teilstruktur von Cyanogramid (**16**) sehr nahe kommt. Leider konnte kein Kupplungsprodukt isoliert werden, und auch das Edukt **225** war nach Erhitzen unter Mikrowellenbedingungen nicht wieder zu isolieren. Da es sich bei der umgesetzten Verbindung **225** um ein cyclisch eingebundenes

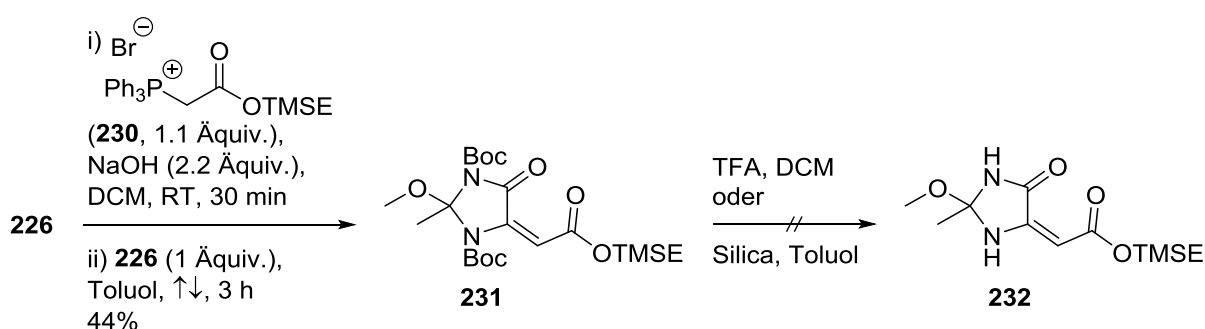
[105] Z. Jalový, S. Ek, J. Ottis, K. Dudek, A. Růžicka, A. Lyčka, N. V. Latypov, *J. Energ. Mater.* **2013**, 31, 87-99.

sekundäres Amid handelt, die normalerweise sehr gut unter BUCHWALD-Bedingungen reagieren,^[82] scheint die benachbarte Esteraminal-Teilstruktur durch sterischen Anspruch eine Kupplung zu verhindern, oder das Esteraminal war unter den Mikrowellenbedingungen nicht stabil. Eine Kupplung unter BATEY-Bedingungen wurde nicht durchgeführt, eventuell wäre es aber dadurch möglich, die Styrylseitenkette einzuführen, da diese Bedingungen auch beim Hydantoin **203** (vgl. Kapitel 3.6) die Kupplung ermöglichte.

Bei der Umsetzung des Imidazolidindions **225** mit Boc_2O , DMAP und HÜNIG-Base konnte festgestellt werden, dass die amidischen Stickstoffe in der Lage sind an Anhydriden anzugreifen, wodurch das zweifach Boc-geschützte Imidazolidindion **226** in einer Ausbeute von 49% erhalten wurde. Dieses stellte sich als ebenso lagerstabil heraus wie der ungeschützte Vorläufer **225**.

Da eine der Carbonylgruppen des Imidazolidindions **225** funktionalisiert werden musste, um sie für die Totalsynthese nutzbar zu machen, wurde zunächst untersucht, ob eine selektive Reduktion einer der Carbonylgruppen möglich war. Die Umsetzung mit Natriumborhydrid zeigte keine Reaktion. Ebenso konnte mit Lithiumaluminiumhydrid bei 0 °C oder Raumtemperatur in THF keine Reaktion festgestellt werden. Beim Erhitzen mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Rückfluss kam es zur Zersetzung. Eine selektive Reduktion einer Carbonylgruppe schien also nicht möglich zu sein.

Um die selektive Adressierung nur einer der Carbonylgruppen zu erreichen, bestand die nächste Idee in der Umwandlung einer der Carbonylgruppen in eine Thiocarbonylgruppe, sodass das Thioximidazolidinon **229** entstünde (Schema 66). Die Umsetzung von **225** mit LAWESSONS Reagenz ergab allerdings keine Reaktion. Alternativ hierzu sollte das Thioximidazolidinon **229** durch die Reaktion von Dithiooxalat **228**^[106] anstelle des Diethyloxalats **224** mit Acetamidin-Hydrochlorid (**186**) und Natriummethanolat synthetisiert werden. Im Gegensatz zur Reaktion mit dem Oxalat, welche sehr gut ablief, konnte hier aber kein Thioximidazolidinon **229** erhalten werden.



Schema 67. WITTIG-Reaktion des Di-Boc-Imidazolidindions **226** und Versuche zur Entschützung.

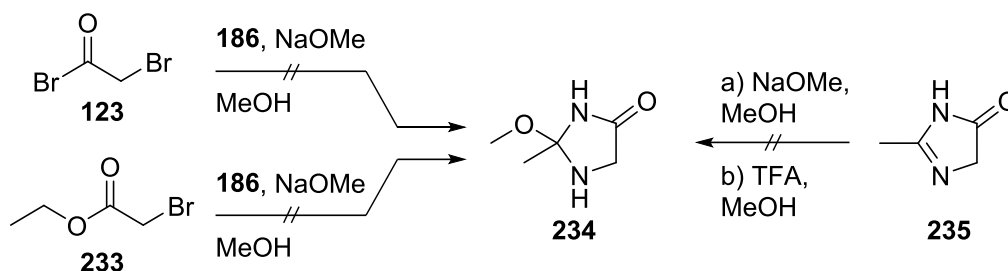
[106] a) W. Thiel, R. Mayer, *J. prakt. Chem.* **1989**, 331, 243-262; b) H. Jiang, D. Cruz, Y. Li, V. H. Lauridsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5200-5207.

Des Weiteren wurde die Einführung einer Alkyliden-Funktion, wie sie auch beim Cyanogramid (**16**) im C-Ring vorkommt, am Di-Boc-Imidazolidindion **226** untersucht. Hierzu sollte das Imidazolidindion **226** in einer WITTIG-Reaktion mit einem Ylid umgesetzt werden (Schema 67). Da das Phosphoniumbromid **230** vorrätig war, bot sich dieses für eine Testreaktion an. Mittels Natriumhydroxid wurde das Phosphoniumbromid **230** zum Ylid deprotoniert und das Di-Boc-Imidazolidindion **226** in Toluol unter Rückfluss damit umgesetzt. Die Reaktion verlief erfolgreich unter Bildung des Alkylidenimidazolidinons **231**, welches einen geschützten D-Ring des Cyanogramids enthält, in einer moderaten Ausbeute von 44%. Mit dem entsprechenden ungeschützten Imidazolidindion **225** wurde die WITTIG-Reaktion ebenfalls durchgeführt, hierbei konnte aber keine Produktbildung festgestellt werden.

Um das Di-Boc-Alkylidenimidazolidinon **231** nun zum Alkylidenimidazolidinon **232** zu entschützen, wurde es mit TFA bei Raumtemperatur gerührt, dies bewirkte aber nur die Zersetzung des Edukts **231**. TFA war vermutlich zu sauer, wodurch die Esteraminal-Struktur ebenfalls geöffnet wurde, da dieses Strukturelement säurelabil ist. Aus diesem Grund wurde eine sanftere Entschützungsverfahren gewählt, bei der das Alkylidenimidazolidinon **231** mit Kieselgel in Toluol erhitzt wurde. Aber auch bei dieser Methode kam es lediglich zur kompletten Zersetzung des Edukts, ohne dass das gewünschte Produkt isoliert werden konnte. Dies lag entweder daran, dass das Esteraminal schon durch den sauren Charakter des Kieselgels gespalten wurde, oder auch daran, dass die entstehende Enamid-Struktur von **232** in Nachbarschaft des Esteraminals nicht stabil war.

Die Verwendung einer anderen als der Boc-Schutzgruppe könnte eine Entschützung zum Alkylidenimidazolidinon **232** ermöglichen, falls die Instabilität nur aus der sauren Spaltung des Esteraminals resultiert. In diesem Fall würde sich die Nutzung einer basisch spaltbaren Fmoc-Gruppe (Fluorenylmethoxycarbonyl) anbieten, dies wurde allerdings nicht weiter untersucht.

Zuvor wurde immer vom literaturbekannten 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4,5-dion (**225**) ausgegangen und versucht, eine der Carbonylgruppen weiter zu funktionalisieren. Im Folgenden wurde untersucht, ob es möglich wäre, das 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4-on (**234**, Schema 68), welches nur eine Carbonylgruppe aufweist, direkt zu synthetisieren. Es wurden zunächst die Bedingungen zur Synthese des Dions **225** mittels Acetamidin-Hydrochlorid (**186**) und Natriummethanolat verwendet, statt des Diethyloxalats (**224**) wurde Bromacetyl bromid (**123**) verwendet. Diese Reaktion lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Esteraminal **234**, selbst als HÜNIG-Base anstelle von Natriummethanolat verwendet wurde. Da die hohe Reaktivität des Säurebromids eventuell zu Nebenreaktionen führen könnte, wurde die Reaktion auch mit dem Bromessigsäureethylester (**233**) durchgeführt, da dieser von der Reaktivität her näher am Diethyloxalat ist. Allerdings konnte auch hier weder das Imidazolidinon **234**, noch eine offenkettige Form dessen isoliert werden. Es ist wahrscheinlich, dass das Methanolat unter den Reaktionsbedingungen das Bromid substituiert und der daraus entstehende Ether nicht mehr mit dem Amidin **186** reagiert. Auf diese Weise konnte das Imidazolidinon **234** also nicht erhalten werden.



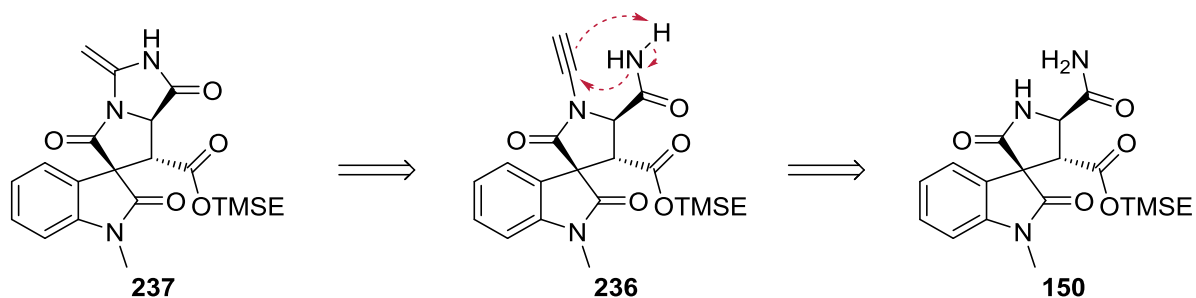
Schema 68. Versuche zur Synthese des 2-Methoxy-2-methylimidazolidin-4-ons (**234**).

Eine Alternative hierzu wäre die Addition von Methanol an das Imidazolinon **235**, welches unter STAUDINGER-Bedingungen aus *N*-Acetyl-2-azidoacetamid erhalten werden konnte.^[107] Da eine analoge Imidazolin-Spezies zu **234** auch bei der Reaktion von Diethyloxalat (**224**) mit Acetamidin-Hydrochlorid (**186**), vgl. Schema 66, als Zwischenprodukt entstehen müsste, schien die Addition von Methanol durch Reaktion mit Natriummethanolat sehr wahrscheinlich. Neben Natriummethanolat wurde das Imidazolinon **235** auch mit TFA in Methanol umgesetzt, um unter sauren Bedingungen Methanol einzuführen, aber auch diese Versuche blieben erfolglos. Dass die Einführung von Methanol zur Dicarbonylverbindung **225** problemlos funktionierte, bei der Verbindung **235** mit nur einer Carbonylgruppe aber nicht gelang, lässt die Vermutung zu, dass die Esteraminal-Struktur durch die zwei Carbonylgruppen des Imidazolidindions **225** besonders stabilisiert wird.

[107] L. Wu, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4089-4096.

3.9 Versuche zum Ringschluss über Inamidvorstufen

Die Esteraminal-Struktur des Alkylidenimidazolidinons **232** (siehe Kapitel 3.8) entspricht der im Cyanogramid (**16**) enthaltenen Teilstruktur des D-Rings. Eine analoge Synthese ausgehend von den tricyclischen Spirooxindolen gelang allerdings nicht, da diese nicht mit Acetamidin-Hydrochlorid (**186**) reagieren (vgl. Schema 50, Kapitel 3.5). Es wurde deshalb eine alternative Methode untersucht, den D-Ring über eine intramolekulare Hydroamidierung eines Inamids **236** zu cyclisieren (Schema 69). Hierzu sollte ein Inamid am Pyrrolidinon des Pyrrolidinoncarboxamids **150** erzeugt und dieses durch Angriff des primären Amids zum Imidazolidinon-Ring geschlossen werden. Diese Hydroamidierung hatte das Methyleneimidazolidinon **237** als Ziel.



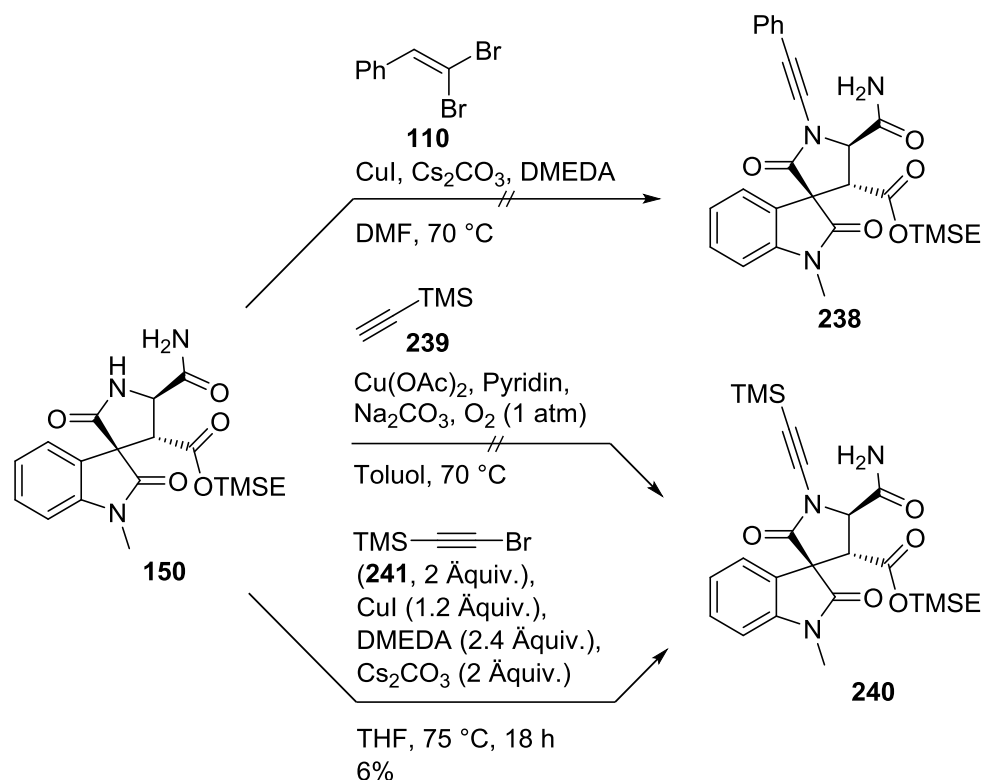
Schema 69. Retrosynthese des Methyleneimidazolidinons **237** über Hydroamidierung des Inamids **236**.

In der Literatur wurden verschiedene Methoden zur Synthese eines Inamids aus einem Amid publiziert, diese sind aber meist nur an sehr einfachen Molekülen durchgeführt worden und liefern, sobald die Systeme komplexer werden, nur moderate Ausbeuten.

Bei einer der moderneren Methoden zur Erzeugung von Inamiden von EVANO et al. wird dieses durch die BUCHWALD-artige Kupplung eines Dibromalkens mit einem Amid unter anschließender Eliminierung erhalten.^[63] Problematisch könnte sich gestalten, dass als Reste am Dibromalken bisher nur Aryl- oder Alkyl-Substituenten genutzt wurden. Da im hier betrachteten Fall nur eine C₂-Einheit eingeführt werden sollte, müssten entweder silylierte Dibromalkene, die nicht literaturbekannt sind, oder das 1,1-Dibromethen, welches nicht kommerziell erhältlich und schwer zu handhaben ist, verwendet werden. Aus diesem Grund wurde die Reaktion zunächst mit dem Dibromvinylbenzol **110** und stöchiometrischen Mengen an Kupferiodid durchgeführt (Schema 70). Es konnte aber kein Reaktionsprodukt isoliert werden. Da die für diese Reaktion benötigten Dibromide ohnehin nicht zugänglich gewesen wären, wurde eine andere Strategie zur Erzeugung des Inamids verfolgt.

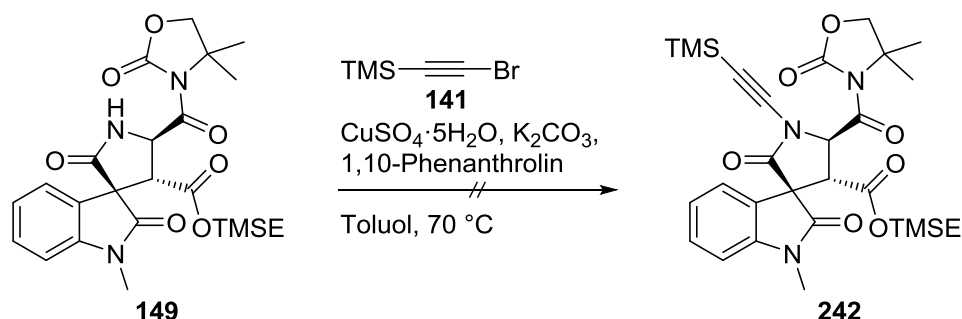
Eine Methode nach STAHL et al. beschreibt den Zugang zu TMS-geschützten Inamiden durch direkte Kupplung eines Amids mit TMS-Acetylen (**239**).^[108] Hierbei wurde ein Kupfer(II)-Katalysator unter Sauerstoff-Atmosphäre verwendet. Die Anwendung dieser Methode auf das Pyrrolidinoncarboxamid **150** lieferte allerdings ebenfalls kein Produkt.

[108] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 833-835.



Schema 70. Versuche zur Synthese der Inamide **238** und **240** ausgehend von Pyrrolidinon-carboxamid **150**.

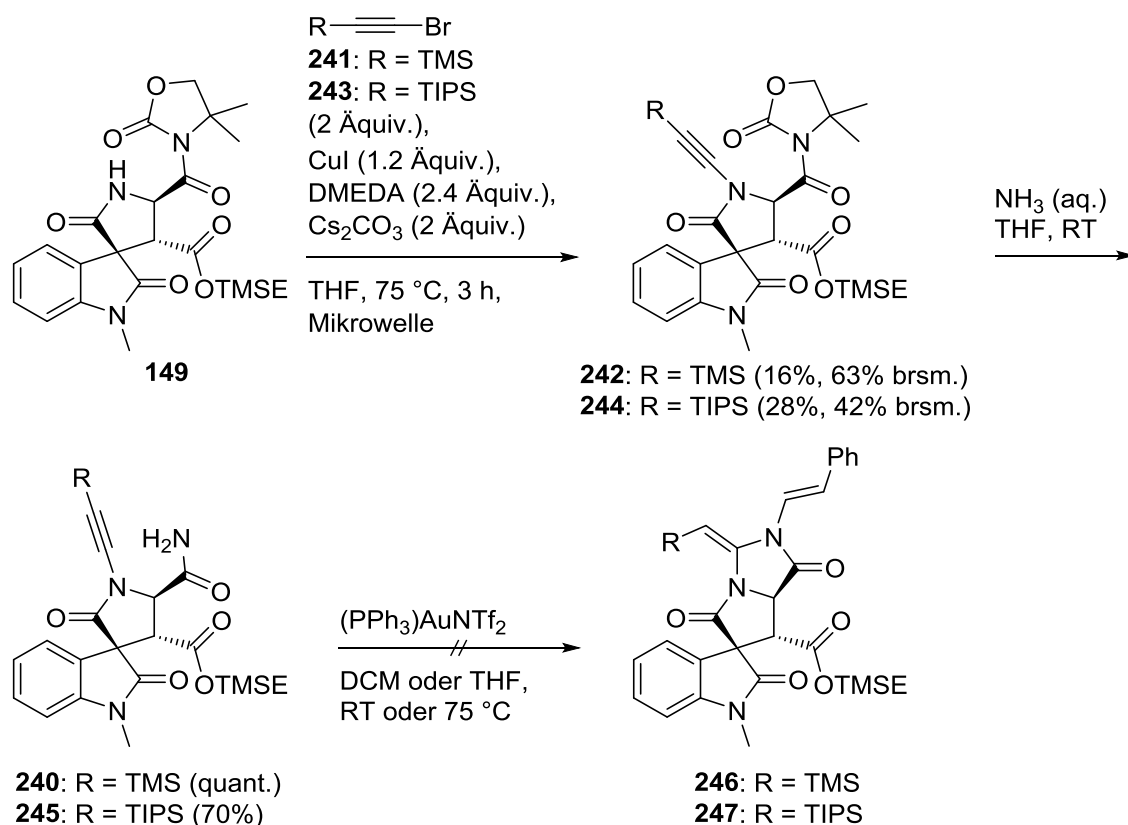
Da die BUCHWALD-Kupplung des Pyrrolidinoncarboxamids **150** mit Bromstyrol **70** (vgl. Kapitel 3.3.1) am Pyrrolidinon-Ring bisher gute Ergebnisse lieferte, sollte geklärt werden, ob eine analoge Kupplung unter denselben Bedingungen auch mit dem TMS-geschützten Bromalkin **241** möglich wäre. In der Literatur gibt es für eine solche Reaktion lediglich ein Beispiel von HSUNG et al., die Bromalkine mit Amiden und Carbamaten unter BUCHWALD-artigen Bedingungen (CuCN, DMEDA und K₃PO₄ in Toluol) kuppelten.^[109] Das Pyrrolidinon-carboxamid **150** wurde mit dem TMS-geschützten Bromalkin **241** unter BUCHWALD-Bedingungen in Gegenwart stöchiometrischer Menge Kupferiodid umgesetzt (Schema 70). Bei dieser Reaktion konnten 6% des gewünschten Inamids **240** isoliert werden. Durch Optimierung musste nun noch die Ausbeute verbessert werden.



Schema 71. Untersuchte Synthese des Inamids **242** ausgehend vom Pyrrolidinon **149**.

[109] M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368-2369.

Eine gängige Variante der Kupplung bilden die Bedingungen nach HSUNG et al., wobei Kupfer(II)sulfat als Katalysator und 1,10-Phenanthrolin als Ligand verwendet werden.^[110] Im Gegensatz zur zuvor verwendeten BUCHWALD-Variante war es bei dieser nicht möglich, das Inamid **242** aus dem Pyrrolidinoncarboxamid **149** zu erhalten (Schema 71). Mittels Dünnschichtchromatographie konnte nach 16 h der vollständige Verbrauch des Amids nachgewiesen, die Bildung des Produkts allerdings nicht festgestellt werden. Da diese Variante für den hier betrachteten Fall nicht zum Erfolg führte, wurde die BUCHWALD-artige Kupplung, die bisher als einzige das Inamid **240** lieferte, weitergehend untersucht.



Schema 72. BUCHWALD-artige Kupplung zur Synthese der Inamide **242** und **244**, Ammonolyse des Oxazolidinons und Versuche zum Ringschluss des D-Rings.

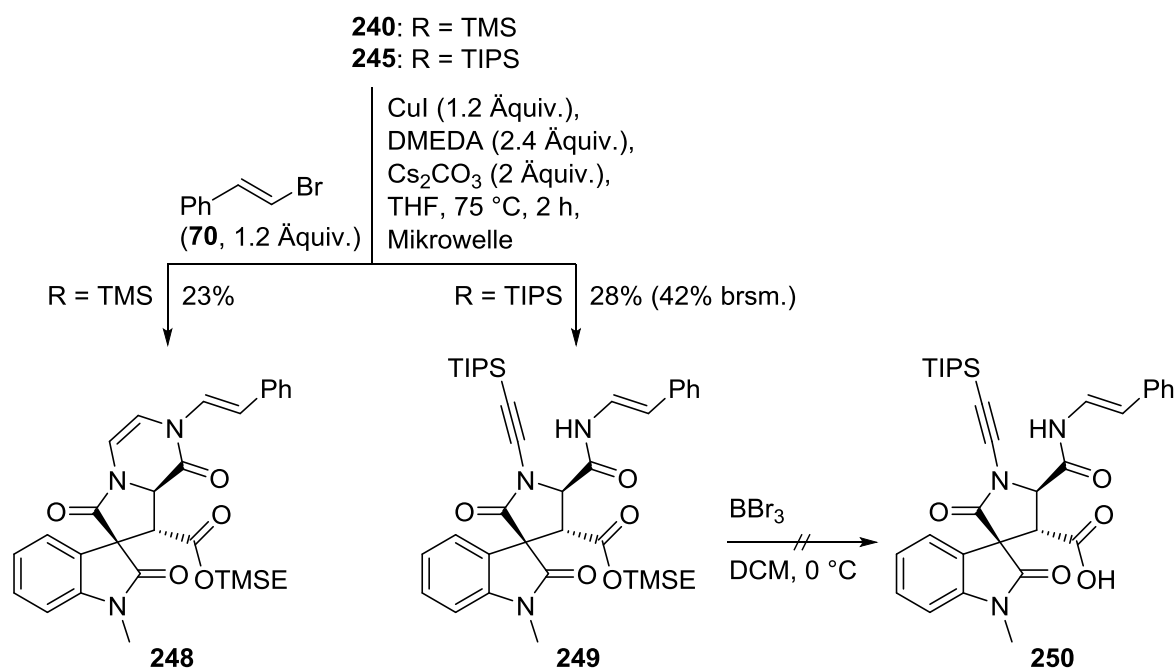
Um die reaktiven Zentren für die Kupplung einzuschränken, wurde statt des Pyrrolidinoncarboxamids **150** nun das Pyrrolidinon **149** mit Oxazolidinon-Teilstruktur verwendet, da dieses nur ein geeignetes Amid für die Kupplung aufwies. Außerdem wurde die Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt, da dies auch bei den Kupplungen mit dem Bromstyrol zu einer höheren Ausbeute geführt hatte. Durch diese Änderung gelang es, das Pyrrolidinon **149** sowohl mit dem TMS-geschützten Bromalkin **241**, als auch mit dem entsprechenden TIPS-Alkin **243** zu den Inamiden **242** und **244** umzusetzen (Schema 72), hierbei konnten moderate Ausbeuten von 16% und 28% (75% bzw. 33% Edukt zurückgewonnen) erhalten werden. In beiden Fällen konnte noch Edukt zurückisoliert werden. Durch Erhöhung der Reaktionszeit wurde nur das übrige Edukt verbraucht, es kam jedoch zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Ebenso konnte durch erneute Zugabe des zu kuppelnden Bromalkins

[110] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1151-1154.

nach 3 h keine Ausbeutesteigerung erreicht werden. Da die entsprechenden Kupplungen von HSUNG et al. auch nur bei sehr einfachen Amiden und Carbamaten sehr gute Ausbeuten liefern, in komplexeren Fällen jedoch schnell mit großen Verlusten einhergehen,^[109] waren die hier erhaltenen Ausbeuten zunächst zufriedenstellend.

Die nachfolgende Ammonolyse des TMS-Derivats **242** verlief innerhalb einer Stunde in quantitativer Ausbeute, wohingegen im Fall des TIPS-Derivats **244** 6 h Reaktionszeit zur vollständigen Reaktion benötigt und lediglich 70% Ausbeute erhalten wurde. Möglicherweise ist dies darin begründet, dass das Oxazolidinon durch den großen sterischen Anspruch der TIPS-Gruppe wesentlich stärker abgeschirmt wird.

Mit den Inamiden **240** und **245** in Händen sollte nun durch eine intramolekulare Hydroamidierung des Inamids durch das primäre Amid ein Ringschluss durchgeführt werden, der ein Alkylidenimidazolidinon **246** bzw. **247** zum Ziel hat. Für eine solche Hydroamidierung gibt es bislang keine Beispiele in der Literatur, allerdings wurden von SKRYDSTRUP et al. bereits Hydroaminierungen von Inamiden mit Anilinen durchgeführt.^[111] Hierfür wurde der Gold(I)-Katalysator $(\text{PPh}_3)_3\text{AuNTf}_2$ verwendet, der die entsprechenden Hydroaminierungsprodukte in der gewünschten Regioselektivität bildete.



Schema 73. BUCHWALD-Kupplung an der primären Amid-Funktion der Inamide **240** und **245**, sowie untersuchte Spaltung des TMSE-Esters **249** mit BBr_3 .

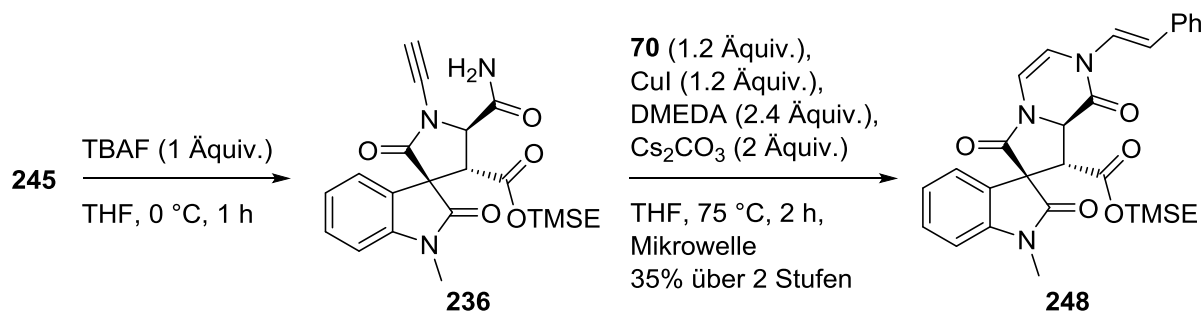
Es sollte nun überprüft werden, ob auch eine intramolekulare Hydroamidierung der Systeme **240** und **245** unter denselben Bedingungen möglich ist (Schema 73). Es zeigte sich jedoch, dass es weder im Fall des TMS- noch des TIPS-Derivats zu einer Hydroamidierung kam, selbst bei Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte keine Reaktion beobachtet werden, lediglich die Edukte **240** und **245** konnten zurückisoliert werden. Vermutlich kommt es beim

[111] S. Kramer, K. Dooleweerd, A. T. Lindhardt, M. Rottländer, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4208-4211.

Amid im Gegensatz zu den üblicherweise verwendeten Aminen aufgrund dessen wesentlich geringerer Nukleophilie nicht zum Angriff an der durch den Gold-Katalysator aktivierten Dreifachbindung.

Um zu untersuchen, inwiefern ein Ringschluss mit der Inamid-Struktur zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese möglich wäre, wurde die primäre Amid-Teilstruktur der Inamide **240** und **245** einer BUCHWALD-Kupplung unterzogen (Schema 73). Hierbei stellte sich heraus, dass das TIPS-Derivat **245**, wie erwartet, zum Enamid **249** reagierte. Die Ausbeute lag hierbei mit 28% (33% Edukt zurückgewonnen) in einem ähnlichen Bereich wie die zuvor durchgeführten Kupplungen. Eine Entschützung der Carbonsäure-Funktion, um eine Decarboxylierung anzuschließen, war mit BBr_3 nicht erfolgreich und führte zur Zersetzung des Edukts.

Wurde die BUCHWALD-Kupplung mit dem TMS-Derivat **240** durchgeführt, so wurde statt des erwarteten Enamids mit Inamid-Teilstruktur das styrylierte Dihydropyrazinon **248** erhalten. Es scheint unter den verwendeten BUCHWALD-Bedingungen also eine Hydroamidierung am Inamid zusätzlich zur Styrylierung stattgefunden zu haben. Dass das Dihydropyrazinon **248** bei Umsetzung des TIPS-Derivats nicht gebildet wurde, liegt möglicherweise daran, dass die TMS-Funktion unter den basischen Mikrowellenbedingungen leichter abgespalten werden konnte und die Reaktion zum Dihydropyrazinon **248** dann vom ungeschützten Inamid ausging. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde zunächst das ungeschützte Inamid **236** ausgehend vom TIPS-geschützten Inamid **245** durch Umsetzung mit TBAF synthetisiert.

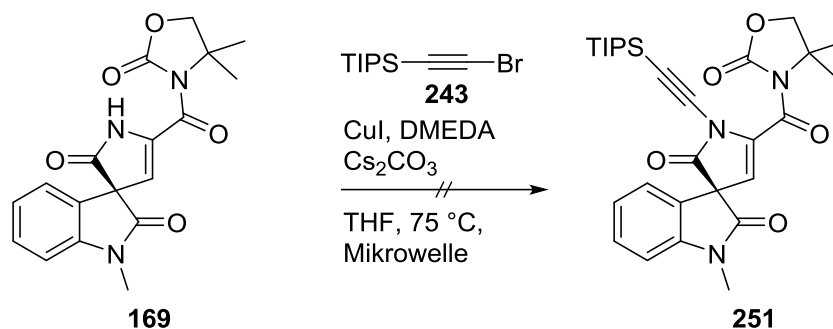


Schema 74. Abspaltung der TIPS-Gruppe von **245** und anschließende BUCHWALD-Reaktion.

Da vorangegangene Untersuchungen gezeigt haben, dass die TMSE-Funktion gegenüber TBAF relativ stabil ist, konnte durch Verwendung von nur einem Äquivalent TBAF bei 0 °C mit kurzer Reaktionszeit von einer Stunde eine selektive Abspaltung der TIPS-Gruppe erreicht werden (Schema 74). Das entschützte Inamid **236** wurde dann ohne Aufarbeitung weiter in einer BUCHWALD-Reaktion umgesetzt. Hier konnte wie beim TMS-Derivat **240** zuvor nur die Bildung des styrylierten Dihydropyrazinons **248** festgestellt werden. Somit stellt das entschützte Inamid **236** wahrscheinlich ein Zwischenprodukt bei der Umsetzung des TMS-Derivats **240** dar.

Obwohl die Inamid-Funktionalität cyclisiert werden konnte, besaß das erhaltene Dihydropyrazinon **248** nicht die gewünschte Ringgröße im D-Ring, da der Angriff des Amids am falschen Kohlenstoff der Dreifachbindung stattgefunden hatte. Die Reaktion war zwar durchaus interessant, jedoch für die Totalsynthese von Cyanogramid nicht zielführend.

Da es auch der Fall sein könnte, dass die Anwesenheit der Doppelbindung im C-Ring, wie es auch im Naturstoff der Fall ist, für die Bildung eines fünfgliedrigen D-Rings nötig sein könnte, sollte die zuvor durchgeführte Reaktionssequenz auch mit dem Pyrrolinon **169**, welches die Doppelbindung im C-Ring aufweist, durchgeführt werden (Schema 75). Bei der Umsetzung von Pyrrolinon **169** mit dem Bromalkin **243** unter den etablierten BUCHWALD-Bedingungen konnte keine Bildung des Inamids **251** festgestellt werden und auch das Edukt **169** konnte nicht zurückgewonnen werden.



Schema 75. Versuch der Synthese eines Inamids **251** ausgehend vom Pyrrolinon **169**.

Die durchgeführten Untersuchungen konnten zeigen, dass Inamid-Derivate des Pyrrolidinon-carboxamids **150** mittels einer kupfervermittelten BUCHWALD-artigen Kupplung synthetisiert werden können. Ebenso konnte die Styryl-Seitenkette bei diesen Derivaten eingeführt werden. Eine Hydroamidierung mit Ringschluss erfolgte jedoch nur in einem Fall und generierte das Dihydropyrazinons **248** mit einem sechsgliedrigen D-Ring.

4 Experimenteller Teil

4.1 Arbeitsmethoden, Analytik, Reagenzien, Geräte

Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros Organics, Merck und TCI Europe in hoher Qualität bezogen und, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Alle Reaktionen wurden, sofern nicht explizit Argon als Schutzgas angegeben wurde, ohne Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Lösungsmittel wurden in hoher Reinheit bezogen oder nach Literaturmethoden^[112] gereinigt und getrocknet. Für Aufarbeitungen und Chromatographie wurden destillierte Lösungsmittel von technischer Qualität eingesetzt.

Mikrowellenreaktionen

Für Mikrowellenreaktionen wurde eine MLS START 1500 Labormikrowelle der Firma MLS GmbH (Leutkirch, Deutschland) verwendet. Als Reaktionsgefäß diente ein Quarzglas-Druckbehälter (QV-50, 20 ml). Die Reaktionstemperatur wurde mittels eines integrierten IR-Sensors erfasst. Die verwendete ausgegebene Maximalleistung ist bei den jeweiligen Reaktionen angegeben.

Photochemische Reaktionen

Für Bestrahlungen wurde ein UV-Bestrahlungsreaktor RayonetTM RMR-200 der Firma Southern New England Ultraviolet Company (Branford, USA) verwendet. Betrieben wurde dieser mit 8 im Halbkreis angeordneten Bestrahlungslampen des Typs Philips Actinic BL ($\lambda = 350\text{-}400\text{ nm}$).

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie erfolgte an Kieselgel 60-Fertigkarten F₂₅₄ (Normalphase) und Kieselgel 60 RP-18-Fertigkarten F_{254S} (Umkehrphase) der Firma Merck. Bei UV-aktiven Substanzen fand eine Detektion durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 254\text{ nm}$ statt. Anderenfalls wurden sie mittels Behandlung mit KMnO₄-Färbereagenz (1.5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 100 mg NaOH und 200 ml Wasser) und anschließendem Erhitzen angefärbt. Säulenchromatographie wurde an Geduran[®] Kieselgel (Normalphase) und LiChroprep[®] RP18-Kieselgel (Umkehrphase) der Firma Merck mit Korngrößen von 40-63 μm durchgeführt.

HPLC

Für HPLC-Analytik an chiraler stationärer Phase wurde eine Merck Hitachi L-6200 Intelligent Pump Gradientenpumpe mit einem L-4200 UV-Vis Detektor (Detektion bei 279 nm) an einer

[112] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of laboratory chemicals*, 4. Aufl., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2002**.

Daicel Chiralpak® IA Säule (250 x 4.6 mm, 5 µm, 1 mL/min Flussrate) verwendet. Als Eluent diente eine Mischung aus *n*-Hexan und *iso*-Propanol in HPLC-Qualität.

NMR-Spektroskopie

1D- und 2D-NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DPX-200 (200 MHz für ^1H , 50 MHz für ^{13}C), AVII-300 (300 MHz für ^1H , 75 MHz für ^{13}C), AVIIHD300N (300 MHz für ^1H , 75 MHz für ^{13}C), AV III 400 (400 MHz für ^1H , 100 MHz für ^{13}C), AVIIHD500 (500 MHz für ^1H , 125 MHz für ^{13}C) und AV-II 600 (600 MHz für ^1H , 150 MHz für ^{13}C) der Firma Bruker gemessen. Alle Spektren wurden bei 293.15 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zum externen Standard TMS oder zum internen Standard des verwendeten Lösungsmittels angegeben. Die Signale wurden den einzelnen Kernen aufgrund von ^1H , ^1H -COSY-, ^1H , ^{13}C -HSQC-, ^1H , ^{13}C -HMBC- und ^1H , ^1H -NOESY-Experimenten zugeordnet. Die Multiplizitäten sind mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett) oder Kombinationen von diesen bezeichnet, verbreiterte Signale sind zusätzlich mit br (breit) gekennzeichnet. Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben und es handelt sich, wenn nicht anders angegeben, um J_{HH} -Kopplungen. Deuterierte Lösungsmittel wurden bei der Firma Deutero GmbH erworben. Die Datenprozessierung erfolgte mit der Computersoftware TopSpin™ der Firma Bruker und MestReNova der Firma Mestrelab Research SL.

Massenspektrometrie

Für ESI-Messungen wurde ein LTQ-Orbitrap Velos Spektrometer der Firma ThermoFisher Scientific verwendet. Die Auflösung war hierbei auf 100000 (400 u Halbwertsbreite) eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 50 bis 1200 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.3-2.8 kV (pos.) bzw. 1.7-2.5 kV (neg.). Als Lösungsmittel wurde MeOH ($c = 50 \mu\text{g/mL}$ versetzt mit 0.1 mg/mL Tetradecyltrimethylammoniumbromid) bei einer Flussrate von etwa 1 µL/min verwendet.

Bei DCMS-ESI-Messungen (Expression CMS) mit einem CAMAG TCL-MS-Interface wurden Massenbereiche von 100 u bis 800 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.0 kV (pos. und neg.) und die Quelltemperatur 250 °C. Als Lösungsmittel wurde MeOH mit 0.1% HCOOH bei einer Flussrate von 0.2 mL/min verwendet. Die Kalibrierung erfolgte mittels eines Standards (Agilent Tune-Mix) auf 4 Referenzsubstanzen im Massenbereich 100 u bis 800 u.

Für GC-MS wurde ein JMS-T100GC (GC AccuTOF, JEOL, Japan) EI-Massenspektrometer bei 70 eV gekoppelt an einen Agilent 6890 Gaschromatographen (analytische Säule: Phenomenex ZB5-MS, 30 m x 0.25 mm I.D., 0.25 µm Filmdicke) verwendet. Der Gaschromatograph wurde mit einer Injektortemperatur von 250 °C und mit einem Split von 10:1 betrieben. Die Messungen wurden mit einem Temperaturprogramm durchgeführt: 70 °C Ausgangstemperatur, 3 min isotherm, 10 °C/min Heizrate bis 300 °C.

Angegeben sind die Massenzahlen m/z in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen sind zusätzlich die Summenformel und die

berechnete Masse des Moleküliions angegeben sowie die Abweichung gegenüber der berechneten Masse (Δ) in ppm.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Bruker Tensor 27 Spektrometer mit der Methode Diamant-ATR aufgenommen. Die Schwingungsbanden sind als Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten sind mit s (strong), m (medium) und w (weak) bezeichnet.

UV/Vis-Spektroskopie

UV/VIS-Spektren wurden mit einem Cary 100 Bio UV/VIS-Spektrometer der Firma Varian gemessen. Angegeben sind die Wellenlängen λ_{max} der Absorptionsmaxima in nm und das Extinktionsmaximum $\lg \varepsilon$.

Spezifische optische Drehwerte

Die spezifischen optischen Drehwerte wurden an einem MCP 150 Kreispolarimeter der Firma Anton Paar gemessen und sind in $\text{deg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ angegeben.

ECD-Spektroskopie

ECD-Spektren (Circulardichroismus) wurden auf einem Jasco J-715-Spektrometer gemessen. Das verwendete Lösungsmittel wurde als Einzelmessung von der Probenmessung subtrahiert.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mittels eines Büchi 530 Schmelzpunktmessgerätes bestimmt und sind nicht korrigiert.

4.2 Anmerkungen zur Nummerierung

Die verwendeten Nummerierungen beziehen sich auf die IUPAC-Nomenklatur. Für die in dieser Arbeit vorkommenden spirocyclischen Systeme I-III ist diese Nummerierung beispielhaft in Abbildung 16 dargestellt.

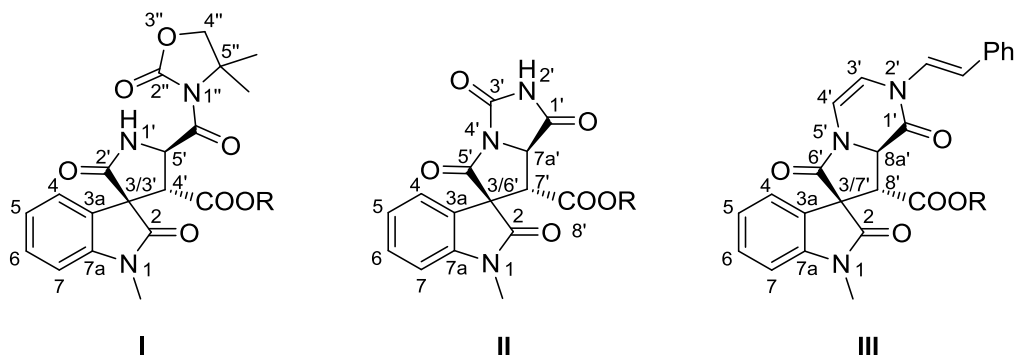
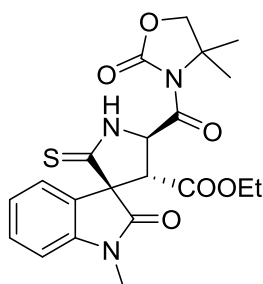


Abbildung 16. Nummerierung der Spirocyclen I-III nach IUPAC-Nomenklatur.

4.3 Synthesevorschriften

Ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2-oxo-2'-thioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (**64**)



Unter Argon wurden das Alkylidenindolinon **58** (1.00 g, 4.33 mmol, 1.1 Äquiv.), das Isothiocyanat **62**^[68] (0.84 g, 3.93 mmol, 1 Äquiv.) und der Thioharnstoff **119** (0.20 g, 0.43 mmol, 0.1 Äquiv.) in DCM (40 ml) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 5:2→2:1→1:1) gereinigt. Das Spirothiolactam **64**^[49] (1.52 g, 3.41 mmol, 79%, >98%ee) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:3]: $R_f = 0.29$.

Schmelzpunkt: 203-210 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -26.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.44$ (s(br), 1H, 1'-NH), 7.33 (ddd, $J = 7.7/7.7/1.4$ Hz, 1H, 6-CH), 7.09 (dd, $J = 7.5/1.3$ Hz, 1H, 4-CH), 7.03 (ddd, $J = 7.5/7.5/1.0$ Hz, 1H, 5-CH), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 5.67 (dd, $J = 8.0/0.9$ Hz, 1H, 5'-CH), 4.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-CH), 4.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4''-CH₂), 4.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4''-CH₂), 3.83 (dq, $J = 10.8/7.2$ Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.75 (dq, $J = 11.1/7.2$ Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.31 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.65 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.64 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 0.72 (OCH₂CH₃).

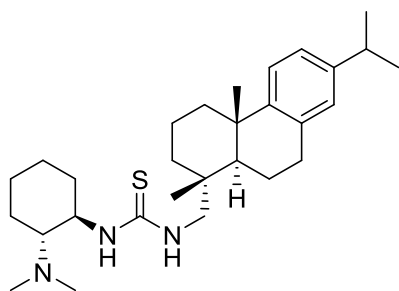
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 200.8$ (1C, C=S), 173.5 (1C, 2-C=O), 168.1 (1C, 4'-CHC=O), 166.2 (1C, 5'-CHC=O), 154.5 (1C, 2''-C=O), 144.6 (1C, 7a-CH), 129.8 (1C, 6-CH), 127.9 (1C, 3a-C), 123.2 (1C, 4-CH), 123.1 (1C, 5-CH), 108.6 (1C, 7-CH), 76.2 (1C, 4''-CH₂), 67.1 (1C, 3-C), 63.8 (1C, 5'-CH), 61.3 (1C, 5''-CH₂), 50.8 (1C, 4'-CH), 27.0 (1C, 1-NCH₃), 24.6 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.3 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 13.4 (1C, CH₂CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3272$ (w, br), 2970 (w), 2906 (w), 1776 (s), 1754 (m), 1721 (s), 1707 (s), 1612 (m), 1522 (m), 1494 (m), 1471 (m), 1420 (m), 1374 (w), 1329 (m), 1301 (m), 1263 (m), 1248 (m), 1235 (m), 1182 (m), 1160 (m), 1132 (w), 1089 (m), 1030 (m), 987 (w), 930 (w), 877 (w), 855 (w), 831 (w), 748 (m), 707 (m), 673 (w), 574 (m), 534 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 278 (4.07), 207 (4.49).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 468.11998;
gef.: 468.12051 ($\Delta = 1.1$ ppm).

1-((1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl)-3-(((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-isopropyl-1,4*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthren-1-yl)methyl)thioharnstoff (119**)**



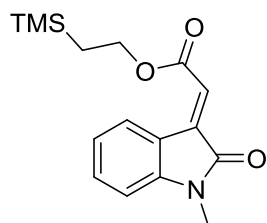
Das Amin **118**^[65] (400 mg, 0.91 mmol, 1 Äquiv.) wurde in MeCN (8 ml) vorgelegt. Dann wurde Formaldehyd-Lösung (37%ig in H₂O, 0.37 ml, 4.53 mmol, 5 Äquiv.) zugegeben und 15 min bei RT gerührt. NaBH₃CN (114 mg, 1.81 mmol, 2 Äquiv.) wurde portionsweise zugegeben und weitere 15 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von Essigsäure (0.25 ml, 4.37 mmol, 4.8 Äquiv.) wurde 2 h bei RT gerührt. EtOAc (100 ml) wurde zugegeben, mit NaOH-Lösung (1 M, 3x 50 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 10:1) wurde der Thioharnstoff **119** (338 mg, 0.72 mmol, 80%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: *R_f* = 0.25.

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 275 (2.87), 241 (4.06), 203 (4.46).

Die weiteren analytischen Daten stimmen mit Literaturdaten überein.^[113]

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(*E*)-2-(1-methyl-2-oxindolin-3-yliden)acetat (130**)**



Phosphoniumbromid **230**^[72] (35.85 g, 71.56 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde in DCM (150 ml) vorgelegt und NaOH-Lösung (4%ig in H₂O, 143 ml, 143.12 mol, 2.2 Äquiv.) langsam zugetropft. Dann wurde 1.5 h bei RT gerührt, mit NaCl-Lösung (ges., 100 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. *N*-Methylisatin (**127**, 10.48 g, 65.05 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Toluol (180 ml) vorgelegt und das rohe Ylid in Toluol (50 ml) zugetropft. Nach 15 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1) wurde das Alkyliden-indolinon **130** (17.91 g, 59.10 mmol, 91%) als orangefarbener Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 5:1]: *R_f* = 0.43.

Schmelzpunkt: 58-62 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.57 (ddd, *J* = 7.7/0.6/0.6 Hz, 1H, 4-CH), 7.37 (ddd, *J* = 7.7/7.7/1.3 Hz, 1H, 6-CH), 7.07 (ddd, *J* = 7.7/7.5/1.1 Hz, 1H, 5-CH), 6.90 (s, 1H, 3-C=CHC=O), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-CH), 4.38-4.35 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.24 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.12-1.09 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (1C, 2-C=O), 165.9 (1C, CHC=OO), 145.9 (1C, 7a-C), 137.8 (1C, 3-C), 132.4 (1C, 6-CH), 128.8 (1C, 4-CH), 122.8 (1C, 5-CH), 122.7 (1C,

[113] X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2096-2100.

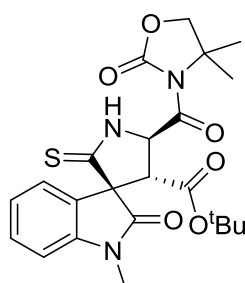
3-C=CHC=O), 119.9 (1C, 3a-C), 108.1 (1C, 7-CH), 63.5 (1C, OCH₂CH₂Si), 26.2 (1C, 1-NCH₃), 17.3 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.5 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3053 (w), 2949 (w), 2896 (w), 1703 (s), 1657 (w), 1608 (m), 1487 (w), 1468 (m), 1417 (w), 1373 (m), 1347 (m), 1302 (m), 1245 (m), 1181 (s), 1164 (s), 1102 (w), 1064 (m), 1039 (w), 1025 (w), 974 (w), 928 (m), 833 (s), 780 (m), 748 (s), 691 (m), 669 (m), 598 (m), 544 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 419 (3.02), 314 (3.86), 256 (4.42), 201 (4.33).

HRMS (ESI): ber. für C₁₆H₂₁NO₃SiNa [M+Na]⁺: 326.11829;
gef.: 326.11847 (Δ = 0.6 ppm).

***tert*-Butyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2-oxo-2'-thioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (**131**)**



Unter Argon wurden das Alkylidenindolinon **129** (0.50 g, 1.93 mmol, 1.1 Äquiv.), das Isothiocyanat **62**^[68] (0.38 g, 1.76 mmol, 1 Äquiv.) und Thioharnstoff **119** (41 mg, 0.09 mmol, 0.05 Äquiv.) in DCM (20 ml) gelöst und 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 3:1→2:1→1:1) gereinigt. Das Spirothiolactam **131**^[49] (683 mg, 1.44 mmol, 75%, >98%*ee*) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: R_f = 0.20.

Schmelzpunkt: 95 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -35.0 (c = 0.1 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (s(br), 1H, 1'-NH), 7.34 (ddd, J = 7.7/7.7/1.3 Hz, 1H, 6-CH), 7.12 (dd, J = 7.4/0.9 Hz, 1H, 4-CH), 7.04 (ddd, J = 7.6/7.6/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 5.62 (dd, J = 9.0/0.8 Hz, 1H, 5'-CH), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 4'-CH), 4.20-4.14 (m, 2H, 4''-CH₂), 3.31 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.64 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.63 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃).

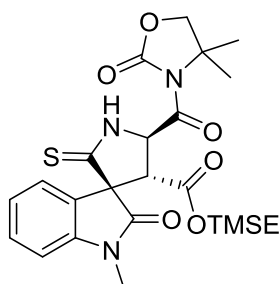
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.2 (1C, 2'-C=S), 173.5 (1C, 2-C=O), 166.9 (1C, 5'-CHC=O), 165.9 (1C, 4'-CHC=O), 154.5 (1C, 2''-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 129.7 (1C, 6-CH), 128.5 (1C, 3a-C), 123.1 (1C, 5-CH), 123.0 (1C, 4-CH), 108.5 (1C, 7-CH), 82.3 (1C, C(CH₃)₃), 76.2 (1C, 4''-CH₂), 67.2 (1C, 3-C), 63.3 (1C, 5'-CH), 61.5 (1C, 5''-C), 51.1 (1C, 4'-CH), 27.2 (3C, C(CH₃)₃), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 24.6 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.3 (1C, 5''-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3219 (w, br), 2976 (w), 2932 (w), 1774 (m), 1717 (s), 1610 (w), 1493 (m), 1471 (m), 1372 (m), 1348 (m), 1304 (m), 1248 (m), 1207 (m), 1154 (m), 1095 (m), 1028 (m), 965 (w), 939 (w), 841 (w), 752 (m), 710 (w), 694 (w), 639 (w), 604 (w), 580 (w), 541 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 207 (4.07), 280 (4.46).

HRMS (ESI): ber. für $C_{23}H_{27}N_3O_6SNa$ $[M+Na]^+$: 496.15128;
gef.: 496.15133 (Δ = 0.1 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2-oxo-2'-thioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (132**)**



Unter Argon wurden das Alkylidenindolinon **130** (1.00 g, 3.30 mmol, 1.1 Äquiv.), das Isothiocyanat **62**^[68] (0.64 g, 3.00 mmol, 1 Äquiv.) und Thioharnstoff **119** (0.16 g, 0.30 mmol, 0.1 Äquiv.) in DCM (30 ml) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulen-chromatographisch (PE/EtOAc 2:1→1:1) gereinigt. Das Spiro-thiolactam **132** (1.36 g, 2.63 mmol, 88%, >98%ee) wurde als farbloser

Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: R_f = 0.24.

$[\alpha]_D^{20}$ = -33.6 (c = 1.0 in MeOH).

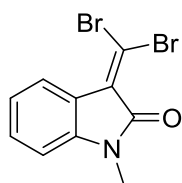
¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.31 (s(br), 1H, 1'-NH), 7.33 (ddd, J = 7.7/7.7/1.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.08 (dd, J = 7.7/1.3 Hz, 1H, 4-CH), 7.03 (ddd, J = 7.5/7.5/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 5.33 (dd, J = 7.6/1.0 Hz, 1H, 5'-CH), 4.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 4'-CH), 4.20-4.15 (m, 2H, 4''-CH₂), 3.79 (dd, J = 10.0/7.9 Hz, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.31 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.65 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.64 (s, 3H, 5'''-C(CH₃)₂), 0.44 (ddd, J = 13.5/10.2/7.9 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.27 (ddd, J = 13.5/10.0/7.7 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.9 (1C, 2'-C=S), 173.5 (1C, 2-C=O), 168.3 (1C, 4'-CHC=O), 166.3 (1C, 5'-CHC=O), 154.5 (1C, 2''-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 129.7 (1C, 6-CH), 127.9 (1C, 3a-C), 123.4 (1C, 4-CH), 123.1 (1C, 5-CH), 108.6 (1C, 7-CH), 76.3 (1C, 4''-CH₂), 67.1 (1C, 3-C), 63.9 (1C, 5'-CH), 63.8 (1C, OCH₂CH₂Si), 61.5 (1C, 5''-C), 50.9 (1C, 4'-CH), 27.0 (1C, 1-NCH₃), 24.6 (1C, 5'''-C(CH₃)₂), 24.3 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 16.8 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3253 (w, br), 2954 (w), 2900 (w), 1774 (s), 1720 (s), 1611 (m), 1493 (m), 1470 (m), 1374 (m), 1344 (m), 1303 (m), 1247 (s), 1176 (s), 1133 (w), 1095 (s), 1028 (m), 920 (w), 858 (m), 836 (s), 751 (s), 710 (w), 695 (m), 638 (w), 579 (w), 535 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 279 (4.11), 207 (4.47).

HRMS (ESI): ber. für $C_{24}H_{31}N_3O_6SSiNa$ $[M+Na]^+$: 540.15950;
gef.: 540.15959 (Δ = 0.2 ppm).

3-(Dibrommethylen)-1-methylindolin-2-on (136)

Triphenylphosphan (6.5 g, 24.78 mmol, 2 Äquiv.) wurde in DCM (60 ml) vorgelegt. Dann wurde bei 0 °C Tetrabrommethan (4.1 g, 12.36 mmol, 1 Äquiv.) zugegeben und 1 h gerührt. Es wurde H₂O (2 ml) zugegeben und weitere 10 min bei RT gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN (40 ml) aufgenommen und 10 min im Ultraschallbad behandelt. Die entstandenen farblosen Kristalle wurden abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Das Phosphoniumsalz wurde als Acetonitril-Addukt **135** (5.9 g, 12.36 mmol, quant.) erhalten.^[114]

Das Phosphoniumsalz-Acetonitril-Addukt **135** (3.25 g, 6.83 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde bei 0 °C in THF (20 ml) vorgelegt. Anschließend wurde KO^tBu (7.66 g, 6.83 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Dann wurde *N*-Methylisatin (**127**, 1.00 g, 6.21 mmol, 1 Äquiv.) in THF (3 ml) zugegeben, 16 h bei RT und 3 h bei 75 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in EtOAc (25 ml) aufgenommen, H₂O (25 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 25 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:1) wurde das Dibrommethylenindolinon **136** (0.90 g, 2.84 mmol, 46%) als gelber Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: *R*_f = 0.80.

Schmelzpunkt: 160 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 4-CH), 7.40 (ddd, *J* = 7.7/7.7/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.08 (ddd, *J* = 7.8/7.8/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 3.26 (s, 3H, 1-NCH₃).

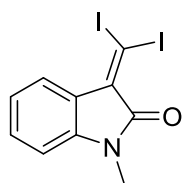
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.5 (1C, 2-C=O), 142.1 (1C, 7a-C), 130.7 (1C, 6-CH), 129.6 (1C, 3a-C), 124.5 (1C, 4-CH), 122.3 (1C, 3-C), 122.1 (1C, 5-CH), 107.9 (1C, 7-CH), 102.2 (1C, 3-C=CB₂), 26.2 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3076 (w), 3053 (w), 3023 (w), 2931 (w), 1697 (s), 1606 (s), 1565 (s), 1482 (m), 1466 (m), 1424 (m), 1370 (s), 1336 (s), 1310 (m), 1258 (m), 1185 (m), 1161 (m), 1129 (m), 1094 (s), 1030 (m), 973 (w), 929 (w), 881 (w), 851 (w), 796 (s), 776 (s), 739 (s), 669 (m), 626 (m), 571 (w), 541 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 385 (3.00), 349 (2.85), 306 (3.94), 268 (4.41), 261 (4.34), 202 (4.36).

HRMS (ESI): ber. für C₁₀H₇Br₂NONa [M+Na]⁺: 337.87866;
gef.: 337.87908 (Δ = 1.2 ppm).

[114] R. Fürst, U. Rinner, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8748-8758.

3-(Diiodmethylen)-1-methylindolin-2-on (139)

Triphenylphosphan (4.23 g, 16.10 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde in EtOAc (40 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Diiodmethan (1.0 ml, 12.4 mmol, 1 Äquiv.) zugetropft, 20 h bei RT und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde auf 0 °C abgekühlt, der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und unter vermindertem Druck getrocknet. Das Phosphoniumsalz **137** (2.10 g, 3.96 mmol, 32%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[115]

Unter Argon wurde das Phosphoniumsalz **137** (2.10 g, 3.96 mmol, 1 Äquiv.) in THF (75 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde LHMDS (1 M in THF, 4.0 ml, 3.96 mmol, 1 Äquiv.) tropfenweise zugegeben und 20 min bei RT gerührt. Dann wurde bei –78 °C *N*-Methylisatin (**127**, 0.64 g, 3.96 mmol, 1 Äquiv.) in THF (20 ml) über 10 min zugetropft und 72 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, NH₄Cl-Lösung (ges., 50 ml) zugegeben und mit EtOAc (4x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1→1:1) wurde das Diiodmethylenindolinon **139** (117 mg, 0.29 mmol, 7%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: *R_f* = 0.60.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-CH), 7.44 (ddd, *J* = 7.7/7.7/1.0 Hz, 1H, 6-CH), 7.08 (ddd, *J* = 7.8/7.8/1.1 Hz, 1H, 5-CH), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 3.25 (s, 3H, 1-NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.4 (1C, 2-C=O), 141.8 (1C, 7a-C), 135.0 (1C, 3-C), 131.1 (1C, 6-CH), 124.2 (2C, 3a-C/4-CH), 121.6 (1C, 5-CH), 107.6 (1C, 7-CH), 26.3 (1C, 1-NCH₃), 20.3 (1C, 3-C=Cl₂).

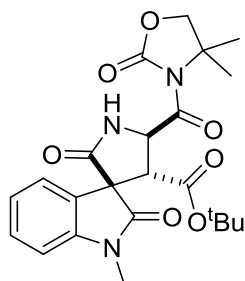
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2926 (w), 2874 (w), 1691 (s), 1607 (m), 1547 (m), 1467 (m), 1419 (w), 1374 (m), 1338 (m), 1260 (m), 1178 (w), 1157 (m), 1133 (w), 1092 (m), 1053 (w), 1031 (m), 964 (m), 924 (w), 877 (w), 845 (w), 773 (w), 731 (s), 651 (m), 606 (m), 566 (w), 542 (s).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 314 (4.06), 269 (4.16), 251 (4.13), 202 (4.46).

HRMS (ESI): ber. für C₁₀H₇I₂NONa [M+Na]⁺: 433.85092;
gef.: 433.85092 (Δ = 0.0 ppm).

[115] L. C. Dias, M. A. B. Ferreira, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4046-4062.

***tert*-Butyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2-oxo-2'-thioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (145a) und *tert*-Butyl-(3*R*,4'*S*,5'*S*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2-oxo-2'-thioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (145b)**



Das Spirothiolactam **131** (0.676 g, 1.43 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (45 ml) vorgelegt und bei 0 °C tropfenweise H₂O₂-Lösung (30%ig in H₂O, 1.4 ml, 14.29 mmol, 10 Äquiv.) und Ameisensäure (1.1 ml, 28.58 mmol, 20 Äquiv.) gleichzeitig zugetropft. Nach Erwärmen auf RT wurde die Lösung 20 min gerührt. Anschließend wurde NaHCO₃-Lösung (halbgesättigt, 25 ml) zugegeben und mit DCM (3x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:3) wurde das Spirolactam **145** (0.64 g, 1.39 mmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:3]: $R_f = 0.28$.

Schmelzpunkt: >160 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (ddd, $J = 7.8/7.8/1.1$ Hz, 1H, 6-CH), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4-CH), 7.04 (ddd, $J = 7.5/7.5/0.9$ Hz, 1H, 5-CH), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 6.63 (s(br), 1H, 1'-NH), 5.33 (dd, $J = 8.7/0.9$ Hz, 1H, 5'-CH), 4.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-CH), 4.15 (s, 2H, 4''-CH₂), 3.28 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.63 (s, 6H, 5''-C(CH₃)₂), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃).

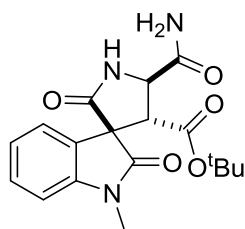
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (1C, 2-C=O), 170.9 (1C, 2'-C=O), 167.7 (1C, 5'-CHC=O), 167.2 (1C, 4'-CHC=O), 154.5 (1C, 2''-C=O), 144.8 (1C, 7a-C), 129.6 (1C, 6-CH), 126.5 (1C, 3a-C), 123.1 (1C, 4-CH), 123.0 (1C, 5-CH), 108.5 (1C, 7-CH), 82.1 (1C, C(CH₃)₃), 76.1 (1C, 4''-CH₂), 61.3 (1C, 5''-C), 58.8 (1C, 3-C), 56.4 (1C, 5'-CH), 49.2 (1C, 4'-CH), 27.2 (3C, C(CH₃)₃), 26.8 (1C, 1-NCH₃), 24.7 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.3 (1C, 5''-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3346 (w), 2975 (w), 2937 (w), 1778 (s), 1731 (s), 1694 (s), 1608 (m), 1494 (w), 1476 (m), 1369 (m), 1346 (m), 1305 (m), 1249 (w), 1207 (s), 1182 (s), 1152 (s), 1097 (m), 1074 (w), 1023 (w), 998 (w), 981 (w), 942 (m), 875 (w), 843 (m), 794 (w), 752 (m), 720 (w), 710 (m), 687 (m), 656 (w), 627 (m), 598 (m), 564 (m), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 285 (3.16), 256 (3.84), 208 (4.49).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₇N₃O₇Na [M+Na]⁺: 480.17412;
gef.: 480.17473 ($\Delta = 1.3$ ppm).

***tert*-Butyl(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (146a) und *tert*-Butyl(3*R*,4'*S*,5'*S*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (146b)**



Das Spirolactam **145** (100 mg, 0.22 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (5 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Ammoniak-Lösung (25%ig in H₂O, 4 ml) zugegeben, 3 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach anschließender säulen-chromatographischer Aufreinigung (CHCl₃/MeOH 8:1) wurde das Pyrrolidinoncarboxamid **146** (78 mg, 0.218 mmol, quant.) als farblosen

Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 5:1]: *R*_f = 0.41.

Schmelzpunkt: 75 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.82 (s, 1H, 1'-NH), 7.72 (s(br), 1H, NH₂), 7.51 (s(br), 1H, NH₂), 7.38 (ddd, *J* = 7.5/7.5/1.6 Hz, 1H, 6-CH), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 7.10 (dd, *J* = 7.4/1.4 Hz, 1H, 4-CH), 7.06 (ddd, *J* = 7.3/7.3/0.8 Hz, 1H, 5-CH), 4.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, 5'-CH), 3.92 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, 4'-CH), 3.19 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃).

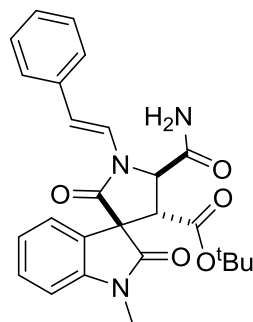
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.3 (1C, 2-C=O), 170.2 (1C, 2'-C=O), 170.1 (1C, 5'-CHC=O), 166.9 (1C, 4'-CHC=O), 144.6 (1C, 7a-C), 129.3 (1C, 6-CH), 126.6 (1C, 3a-C), 122.3 (2C, 4-CH/5-CH), 108.9 (1C, 7-CH), 81.0 (1C, C(CH₃)₃), 59.2 (1C, 3-C), 54.8 (1C, 5'-CH), 50.7 (1C, 4'-CH), 26.7 (3C, C(CH₃)₃), 26.4 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3445 (w, br), 3287 (w, br), 2978 (w), 2934 (w), 1725 (m), 1687 (s), 1609 (m), 1495 (w), 1472 (w), 1373 (m), 1354 (m), 1261 (m), 1157 (m), 1093 (w), 1062 (w), 909 (w), 842 (w), 750 (m), 684 (w), 614 (w), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 256 (3.84), 207 (3.03).

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₂₁N₃O₅Na [M+Na]⁺: 382.13734;
gef.: 382.13744 (Δ = 0.3 ppm).

***tert*-Butyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((*E*-styryl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (147a) und *tert*-Butyl-(3*R*,4'*S*,5'*S*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((*E*-styryl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (147b)**



In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinon-carboxamid **146** (75 mg, 0.21 mmol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (122 mg, 0.37 mmol, 1.8 Äquiv.) und CuI (43 mg, 0.22 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (1 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (48 µl, 0.45 mmol, 2.2 Äquiv.) und (*E*)-(2-Bromvinyl)benzol (**70**, 41 mg, 0.22 mmol, 1.1 Äquiv.) in THF (1 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h in der Mikrowelle (70 °C, 200 W) bestrahlt, in EtOAc (30 ml) aufgenommen und mit H₂O (3x 10 ml) und NaCl-Lösung (ges., 10 ml)

gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 30:1) wurde das Enamid **147** (44 mg, 0.095 mmol, 45%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15:1]: $R_f = 0.38$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8.25$ (s(br), 1H, NH_2), 7.82 (s(br), 1H, NH_2), 7.43 (ddd, $J = 7.9/6.3/2.5$ Hz, 1H, 6-CH), 7.38-7.32 (m, 4H, o-Ph/*m*-Ph), 7.28 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 1'-NCH=CH), 7.23 (dddd, $J = 7.2/7.2/1.2/1.2$ Hz, 1H, *p*-Ph), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 7.10-7.06 (m, 2H, 4-CH/5-CH), 6.47 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, 1'-NCH=CH), 5.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 5'-CH), 3.89 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 4'-CH), 3.25 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

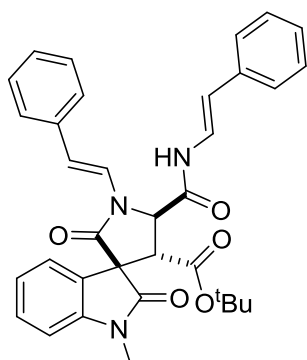
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 172.3$ (1C, 2-C=O), 169.7 (1C, 5'-CHC=O), 167.5 (1C, 2'-C=O), 166.1 (1C, 4'-CHC=O), 144.5 (1C, 7a-C), 135.3 (1C, 1'-NCH=CHC), 129.9 (1C, 6-CH), 128.9 (2C, *m*-Ph), 127.2 (1C, *p*-Ph), 126.2 (1C, 3a-C), 125.7 (2C, o-Ph), 122.7 (1C, 5-CH), 122.4 (1C, 4-CH), 122.0 (1C, 1'-NCH=CH), 114.8 (1C, 1'-NCH=CH), 109.4 (1C, 7-CH), 81.8 (1C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 59.0 (1C, 3-C), 58.6 (1C, 5'-CH), 49.7 (1C, 4'-CH), 27.2 (4C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3/1\text{-NCH}_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3388$ (w), 3192 (w), 3028 (w), 2977 (w), 2932 (w), 1728 (m), 1703 (s), 1684 (s), 1650 (w), 1607 (m), 1493 (w), 1493 (w), 1472 (w), 1371 (m), 1329 (m), 1299 (w), 1246 (m), 1196 (w), 1153 (m), 1094 (w), 1069 (w), 1023 (w), 974 (w), 943 (m), 904 (w), 839 (m), 795 (m), 750 (m), 718 (m), 690 (m), 645 (w), 543 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 286 (4.52), 210 (4.61).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 484.18429;
gef.: 484.18425 ($\Delta = 0.1$ ppm).

***tert*-Butyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((*E*)-styryl)-5'-(((*E*)-styryl)carbamoyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (148a) und *tert*-Butyl-(3*R*,4'*S*,5'*S*)-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((*E*)-styryl)-5'-(((*E*)-styryl)carbamoyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (148b)**



In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Amid **147** (32 mg, 0.07 mmol, 1 Äquiv.), Cs_2CO_3 (45 mg, 0.14 mmol, 2 Äquiv.) und CuI (16 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (18 μl , 0.17 mmol, 2.4 Äquiv.) und (*E*)-(2-Bromvinyl)benzol (**70**, 15 mg, 0.08 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 2 h in der Mikrowelle (70 °C, 200 W) bestrahlt, in EtOAc (30 ml) aufgenommen und mit H_2O (3x 10 ml) und NaCl-Lösung (ges., 10 ml) gewaschen. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Enamid **148** (16 mg, 0.028 mmol, 41%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: $R_f = 0.27$.

Schmelzpunkt: 215 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (s(br), 1H, NHCH=CH), 7.28 (dd, J = 14.5/10.5 Hz, 1H, NHCH=CH), 7.51 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 1'-NCH=CH), 7.43 (ddd, J = 7.9/5.3/3.7 Hz, 1H, 6-CH), 7.37-7.33 (m, 4H, o-Ph), 7.30-7.27 (m, 4H, m-Ph), 7.22-7.17 (m, 2H, p-Ph), 7.08-7.06 (m, 2H, 4-CH/5-CH), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 6.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H, NHCH=CH), 6.23 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 1'-NCH=CH), 5.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 5'-CH), 3.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H, 4'-CH), 3.32 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃).

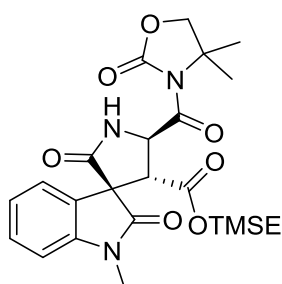
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 173.6 (1C, 2-C=O), 167.4 (1C, 2'-C=O), 167.3 (1C, 4'-CHC=O), 165.9 (1C, 5'-CHC=O), 144.7 (1C, 7a-C), 135.6 (1C, NHCH=CHC), 135.2 (1C, 1'-NCH=CHC), 130.1 (1C, 6-CH), 128.7 (4C, m-Ph), 127.4 (1C, p-Ph), 127.0 (1C, p-Ph), 126.1 (2C, o-Ph), 126.0 (1C, 3a-C), 125.8 (2C, o-Ph), 123.8 (1C, 4-CH), 123.4 (1C, 5-CH), 122.1 (1C, NCH=CH), 122.0 (1C, NHCH=CH), 115.4 (1C, NCH=CH), 114.9 (1C, NHCH=CH), 108.9 (1C, 7-CH), 83.6 (1C, C(CH₃)₃), 60.7 (1C, 5'-CH), 59.6 (1C, 3-C), 49.8 (1C, 4'-CH), 27.4 (3C, C(CH₃)₃), 27.1 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3279 (w), 3066 (w), 3028 (w), 2978 (w), 2932 (w), 1727 (s), 1698 (s), 1650 (s), 1609 (m), 1541 (w), 1493 (m), 1471 (w), 1451 (w), 1371 (m), 1349 (w), 1326 (m), 1241 (m), 1156 (m), 1093 (w), 1071 (w), 1025 (w), 984 (w), 948 (m), 840 (w), 749 (s), 717 (w), 689 (s), 639 (w), 541 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 285 (4.66), 210 (4.58), 204 (4.58).

HRMS (ESI): ber. für C₃₄H₃₃N₃O₅Na [M+Na]⁺: 586.23124;
gef.: 586.23128 (Δ = 0.1 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (149**)**



Das Spirothiolactam **132** (0.60 g, 1.16 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (40 ml) vorgelegt und bei 0 °C tropfenweise H₂O₂-Lösung (30%ig in H₂O, 1.1 ml, 11.59 mmol, 10 Äquiv.) und Ameisensäure (0.9 ml, 23.18 mol, 20 Äquiv.) gleichzeitig zugetropft. Nach Erwärmen auf RT wurde die Lösung 20 min gerührt. Anschließend wurde H₂O (40 ml) zugegeben und mit DCM (3x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:3) wurde das Spirolactam **149** (0.58 g, 1.16 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:3]: R_f = 0.27.

Schmelzpunkt: 83 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -35.3 (c = 1.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (ddd, J = 7.7/7.7/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H, 4-CH), 7.03 (ddd, J = 7.6/7.6/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 6.61 (s(br), 1H, 1'-NH), 5.38 (dd, J = 7.2/1.0 Hz, 1H, 5'-CH), 4.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 4'-CH), 4.15 (s, 2H, 4''-CH₂), 3.83-3.79 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.27 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.65 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.64 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 0.47-0.39 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.31-0.23 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

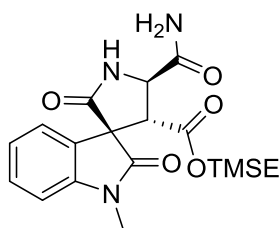
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.2 (1C, 2-C=O), 170.8 (1C, 2'-C=O), 168.7 (1C, 4'-CHC=O), 168.2 (1C, 5'-CHC=O), 154.4 (1C, 2''-C=O), 144.8 (1C, 7a-C), 129.6 (1C, 6-CH), 126.0 (1C, 3a-C), 123.3 (1C, 4-CH), 123.0 (1C, 5-CH), 108.6 (1C, 7-CH), 76.2 (1C, 4''-CH₂), 63.7 (1C, OCH₂CH₂Si), 61.4 (1C, 5''-C), 58.6 (1C, 3-C), 57.0 (1C, 5'-CH), 49.1 (1C, 4'-CH), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 24.7 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.4 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 16.8 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3255 (w, br), 2954 (w), 2899 (w), 1776 (m), 1704 (s), 1611 (m), 1494 (w), 1470 (w), 1373 (m), 1343 (w), 1303 (m), 1247 (m), 1176 (m), 1094 (m), 1063 (w), 1029 (w), 938 (w), 859 (m), 836 (m), 749 (m), 708 (m), 690 (w), 660 (w), 574 (w), 542 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 256 (3.82), 208 (4.45).

HRMS (ESI): ber. für C₂₄H₃₁N₃O₇SiNa [M+Na]⁺: 524.18235;
gef.: 524.18247 (Δ = 0.2 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (150)



Das Spirolactam **149** (2.00 g, 3.99 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (80 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Ammoniak-Lösung (25%ig in H₂O, 40 ml) zugegeben, 30 min bei RT gerührt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (CHCl₃/MeOH 20:1→15:1) lieferte das Pyrrolidinoncarboxamid **150** (1.45 g, 3.593 mmol, 90%) als

farblosen Feststoff.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: R_f = 0.16.

$[\alpha]_D^{20}$ = -46.6 (c = 1.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.86 (s(br), 1H, 1'-NH), 7.71 (s(br), 1H, NH₂), 7.56 (s(br), 1H, NH₂), 7.35 (ddd, J = 7.5/7.5/1.8 Hz, 1H, 6-CH), 7.10-7.07 (m, 2H, 4-CH/7-CH), 7.05 (ddd, J = 7.3/7.3/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 4.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 5'-CH), 3.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 4'-CH), 3.71-3.66 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.19 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.33-0.25 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.15-0.08 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.2 (1C, 2-C=O), 170.2 (1C, 5'-CHC=O), 170.0 (1C, 2'-C=O), 167.8 (1C, 4'-CHC=O), 144.5 (1C, 7a-C), 129.3 (1C, 6-CH), 126.2 (1C, 3a-C), 122.5 (1C, 4-CH), 122.3 (1C, 5-CH), 108.9 (1C, 7-CH), 62.5 (1C, OCH₂CH₂Si), 59.3 (1C, 3-C),

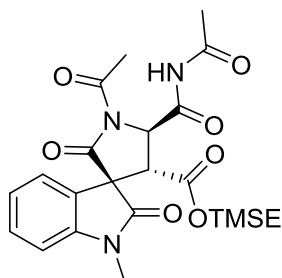
55.0 (1C, 5'-CH), 50.1 (1C, 4'-CH), 26.6 (1C, 1-NCH₃), 16.2 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3275 (w, br), 2955 (w), 2899 (w), 1692 (s), 1610 (m), 1494 (w), 1470 (m), 1375 (m), 1350 (m), 1297 (w), 1249 (m), 1178 (m), 1134 (w), 1092 (w), 1038 (m), 990 (w), 937 (m), 859 (m), 836 (s), 751 (m), 687 (w), 540 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 285 (2.95), 256 (3.73), 206 (4.29).

HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₂₅N₃O₅SiNa [M+Na]⁺: 426.14557;
gef.: 426.14578 (Δ = 0.5 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4*R*,5'*R*)-1'-acetyl-5'-(acetylcarbamoyl)-1-methyl-2,2'-dioxo-spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (**151**)



Das Pyrrolidinoncarboxamid **150** (360 mg, 0.89 mmol, 1 Äquiv.) und Ac₂O (0.84 ml, 8.90 mmol, 10 Äquiv.) wurden in MeCN (1 ml) vorgelegt. Dann wurde DMAP (27 mg, 0.22 mmol, 0.25 Äquiv.) zugegeben und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 20:1) wurde das diacetylierte Pyrrolidinon **151** (355 mg, 0.73 mmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 20:1]: R_f = 0.36.

Schmelzpunkt: 54 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -130.7 (c = 0.6 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.77 (s(br), 1H, NH₂), 7.39 (ddd, J = 7.7/7.7/1.5 Hz, 1H, 6-CH), 7.06 (ddd, J = 7.5/7.5/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 7.02 (dd, J = 7.5/1.5 Hz, 1H, 4-CH), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H, 7-CH), 5.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 5'-CH), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 4'-CH), 3.91-3.78 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.30 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.53 (s, 3H, 1'-NC=OCH₃), 2.46 (s, 3H, NHC=OCH₃), 0.41-0.34 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.27-0.20 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

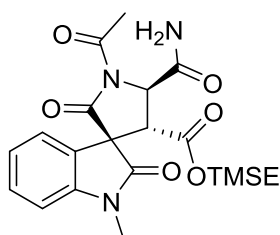
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (1C, NHC=OCH₃), 171.5 (1C, 2-C=O), 170.9 (1C, 1'-NC=O), 168.4 (1C, 2'-C=O), 168.2 (1C, 4'-CHC=O), 167.2 (1C, 5'-CHC=O), 144.7 (1C, 7a-C), 130.4 (1C, 6-CH), 125.2 (1C, 3a-C), 123.3 (1C, 5-CH), 122.6 (1C, 4-CH), 109.1 (1C, 7-CH), 64.8 (1C, OCH₂CH₂Si), 60.8 (1C, 3-C), 59.5 (1C, 5'-CH), 47.0 (1C, 4'-CH), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 25.3 (1C, NHC=OCH₃), 24.8 (1C, 1'-NC=OCH₃), 16.8 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3292 (w, br), 3213 (w), 2954 (w), 2899 (w), 1704 (s), 1609 (m), 1494 (m), 1471 (m), 1422 (w), 1372 (m), 1350 (w), 1253 (s), 1224 (s), 1138 (m), 1095 (w), 1031 (w), 991 (w), 935 (w), 835 (s), 751 (s), 687 (m), 594 (m), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 288 (3.10), 255 (3.77), 216 (4.33).

HRMS (ESI): ber. für $C_{23}H_{29}N_3O_7SiNa$ $[M+Na]^+$: 510.16670;
gef.: 510.16666 (Δ = 0.1 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-1'-acetyl-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxospiro-[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (152)



Das Pyrrolidinoncarboxamid **150** (246 mg, 0.61 mmol, 1 Äquiv.) und Ac_2O (115 μ l, 1.22 mmol, 2 Äquiv.) wurden in MeCN (4 ml) vorgelegt. Dann wurde DMAP (15 mg, 0.12 mmol, 0.2 Äquiv.) zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde H_2O (20 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($CHCl_3/MeOH$ 15:1) wurde das *N*-Acetylpyrrolidinon **152** (271 mg, 0.61 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, $CHCl_3/MeOH$ 10:1]: R_f = 0.39.

Schmelzpunkt: 58 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -108.1 (c = 1.0 in MeOH).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37 (ddd, J = 7.7/7.7/1.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.05 (ddd, J = 7.5/7.5/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 7.02 (dd, J = 7.4/1.3 Hz, 1H, 4-CH), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 6.31 (s(br), 1H, NH_2), 5.80 (s(br), 1H, NH_2), 5.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H, 5'-CH), 4.00 (d, J = 9.6 Hz, 1H, 4'-CH), 3.82 (ddd, J = 12.6/10.9/5.3 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 3.76 (ddd, J = 12.6/10.9/5.3 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 3.31 (s, 3H, 1- NCH_3), 2.53 (s, 3H, 1'- $NC=OCH_3$), 0.34 (ddd, J = 13.0/13.0/5.6 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 0.19 (ddd, J = 13.0/13.0/5.3 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), -0.10 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

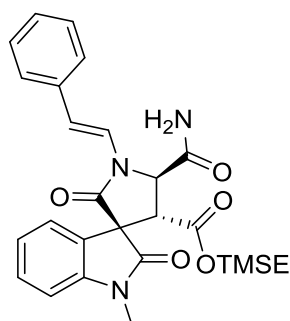
^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.5 (1C, 2-C=O), 171.1 (1C, 1'-NC=O), 169.5 (1C, 5'-CHC=O), 168.6 (1C, 2'-C=O), 168.4 (1C, 4'-CHC=O), 144.6 (1C, 7a-C), 130.3 (1C, 6-CH), 125.5 (1C, 3a-C), 123.1 (1C, 5-CH), 122.5 (1C, 4-CH), 108.9 (1C, 7-CH), 64.4 (1C, OCH_2CH_2Si), 60.8 (1C, 3-C), 58.3 (1C, 5'-CH), 47.0 (1C, 4'-CH), 27.1 (1C, 1- NCH_3), 25.0 (1C, 1'-NC=OCH₃), 16.8 (1C, OCH_2CH_2Si), -1.8 (3C, $Si(CH_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3341 (w, br), 3203 (w), 2955 (w), 2900 (w), 1711 (s), 1609 (m), 1494 (w), 1470 (w), 1419 (w), 1372 (m), 1351 (w), 1297 (m), 1252 (m), 1223 (s), 1177 (m), 1137 (w), 1095 (w), 1038 (m), 986 (w), 937 (w), 859 (m), 836 (m), 752 (m), 689 (w), 658 (w), 593 (m), 540 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 291 (2.97), 254 (3.74), 213 (4.43).

HRMS (ESI): ber. für $C_{21}H_{27}N_3O_6SiNa$ $[M+Na]^+$: 468.15613;
gef.: 468.15674 (Δ = 1.3 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((*E*-styryl)-spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (153**)**



In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinon-carboxamid **150** (326 mg, 0.73 mmol, 1 Äquiv.), CS_2CO_3 (477 mg, 1.46 mmol, 2 Äquiv.) und CuI (167 mg, 0.88 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (4 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (189 μ l, 1.76 mmol, 2.4 Äquiv.) und (*E*)-(2-Bromvinyl)benzol (**70**, 162 mg, 0.88 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (3 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 3 h in der Mikrowelle (75 °C, 200 W) bestrahlt, in EtOAc (100 ml) aufgenommen und mit H_2O (3x 20 ml) und NaCl-Lösung (ges., 20 ml) gewaschen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Enamid **153** (119 mg, 0.24 mmol, 32%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:1]: R_f = 0.38.

Schmelzpunkt: 112 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -138.3 (c = 1.0 in MeOH).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.52 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 1'-NCH=CH), 7.39-7.35 (m, 3H, 6-CH/*o*-Ph), 7.32-7.29 (m, 2H, *m*-Ph), 7.23-7.21 (m, 1H, *p*-Ph), 7.09 (s(br), 1H, NH_2), 7.05 (ddd, J = 7.4/7.4/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 7.02 (dd, J = 7.5/1.6 Hz, 1H, 4-CH), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 6.30 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 1'-NCH=CH), 5.69 (s(br), 1H, NH_2), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 5'-CH), 3.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H, 4'-CH), 3.89 (ddd, J = 12.0/10.9/5.6 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 3.78 (ddd, J = 12.0/10.9/5.4 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 3.29 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.47 (ddd, J = 13.6/12.1/5.6 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 0.31 (ddd, J = 13.6/12.0/5.4 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), -0.10 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

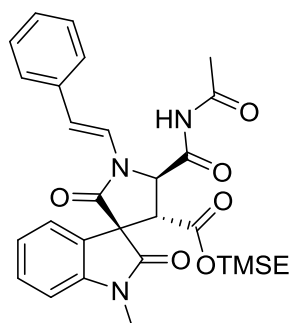
^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.0 (1C, 2-C=O), 171.2 (1C, 5'-CHC=O), 168.5 (1C, 4'-CHC=O), 167.3 (1C, 2'-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 135.2 (1C, 1'-NCH=CHC), 130.1 (1C, 6-CH), 128.7 (2C, *m*-Ph), 127.5 (1C, *p*-Ph), 126.1 (2C, *o*-Ph), 125.7 (1C, 3a-C), 123.8 (1C, 4-CH), 123.4 (1C, 5-CH), 122.0 (1C, NCH=CH), 115.7 (1C, NCH=CH), 109.0 (1C, 7-CH), 64.4 (1C, OCH_2CH_2Si), 60.9 (1C, 5'-CH), 59.6 (1C, 3-C), 49.2 (1C, 4'-CH), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 16.8 (1C, OCH_2CH_2Si), -1.8 (3C, $Si(CH_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3336 (w, br), 3193 (w), 3061 (w), 3028 (w), 2953 (w), 2897 (w), 1691 (s), 1650 (m), 1609 (m), 1493 (w), 1470 (w), 1451 (w), 1372 (m), 1331 (m), 1250 (m), 1227 (s), 1177 (w), 1132 (w), 1093 (w), 1025 (w), 942 (m), 858 (m), 835 (s), 747 (s), 691 (m), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 286 (4.41), 210 (4.50), 203 (4.50).

HRMS (ESI): ber. für $C_{27}H_{31}N_3O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: 528.19252;
gef.: 528.19260 (Δ = 0.2 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-(acetylcarbamoyl)-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((*E*)-styryl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (155**)**



Unter Argon wurden das *N*-Acetylpyrrolidinon **152** (100 mg, 0.23 mmol, 1 Äquiv.), Kalium-(*E*)-styryltrifluorborat (**154**, 95 mg, 0.45 mmol, 2 Äquiv.), $Cu(OAc)_2$ (41 mg, 0.23 mmol, 1 Äquiv.) und gemörstertes Molekularsieb (3 Å, 280 mg) in DCM/DMSO (1:1, 4 ml) vorgelegt. Die Argon-Atmosphäre wurde durch Sauerstoff ersetzt und 24 h bei 45 °C mit Sauerstoffballon gerührt. Dann wurde H_2O (20 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 20 ml) extrahiert. Es wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 5:1→3:1→1:1) wurde Enamid **155** (71 mg, 0.13 mmol, 58%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:1]: R_f = 0.56.

Schmelzpunkt: 82-87 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -95.4 (c = 0.5 in MeOH).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.73 (s(br), 1H, $NHC=OCH_3$), 7.51 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 1'- $NCH=CH$), 7.40-7.36 (m, 3H, 6- CH/α -Ph), 7.33-7.30 (m, 2H, *m*-Ph), 7.24 (dd, J = 7.3/7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.07 (dd, J = 7.5/6.7 Hz, 1H, 5- CH), 7.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H, 4- CH), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 7- CH), 6.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 1'- $NCH=CH$), 5.22 (d, J = 4.7 Hz, 1H, 5'- CH), 3.96 (ddd, J = 11.4/11.4/5.1 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 3.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 4'- CH), 3.83 (ddd, J = 11.1/11.1/5.4 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 3.31 (s, 3H, 1- NCH_3), 2.44 (s, 3H, $NHC=OCH_3$), 0.50 (ddd, J = 13.5/12.1/5.7 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), 0.34 (ddd, J = 13.5/12.0/5.4 Hz, 1H, OCH_2CH_2Si), -0.09 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

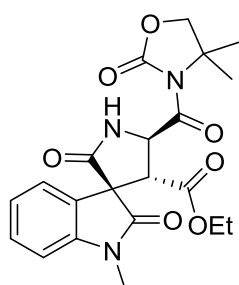
^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.1 (1C, 2- $C=O$), 171.6 (1C, $NHC=OCH_3$), 168.5 (1C, 4'- $CHC=O$), 168.4 (1C, 5'- $CHC=O$), 166.9 (1C, 2'- $C=O$), 144.7 (1C, 7a-C), 134.9 (1C, 1'- $NCH=CHC$), 130.3 (1C, 6- CH), 128.8 (2C, *m*-Ph), 127.7 (1C, *p*-Ph), 126.2 (2C, α -Ph), 125.2 (1C, 3a-C), 124.0 (1C, 4- CH), 123.6 (1C, 5- CH), 122.1 (1C, $NCH=CH$), 115.8 (1C, $NCH=CH$), 109.3 (1C, 7- CH), 64.8 (1C, OCH_2CH_2Si), 62.0 (1C, 5'- CH), 59.3 (1C, 3-C), 48.4 (1C, 4'- CH), 27.2 (1C, 1- NCH_3), 25.4 (1C, $NHC=OCH_3$), 16.8 (1C, OCH_2CH_2Si), -1.7 (3C, $Si(CH_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (w), 2954 (w), 1699 (s), 1651 (m), 1609 (m), 1493 (m), 1471 (m), 1371 (m), 1227 (m), 1132 (m), 1027 (w), 988 (w), 941 (m), 835 (s), 748 (m), 691 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 286 (4.42), 209 (4.62).

HRMS (ESI): ber. für $C_{29}H_{33}N_3O_6SiNa$ $[M+Na]^+$: 570.20308;
gef.: 570.20307 (Δ = 0.1 ppm).

Ethyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2,2'-dioxo-spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (163**)**



Das spiro-Thiolactam **64** (2.31 g, 5.18 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (150 ml) vorgelegt und bei 0 °C wurden tropfenweise H_2O_2 -Lösung (30%ig in H_2O , 50 ml, 0.52 mol, 100 Äquiv.) und Ameisensäure (39 ml, 1.04 mol, 200 Äquiv.) gleichzeitig zugetropft. Nach Erwärmen auf RT wurde die Lösung 5 min gerührt. Anschließend wurde DCM (200 ml) zugegeben und mit H_2O (2x 100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (DCM/MeOH 20:1) wurde das spiro-Lactam **163** (2.22 g, 5.17 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, $CHCl_3/MeOH$ 10:1]: R_f = 0.41.

Schmelzpunkt: 69-71 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -37.1 (c = 1.0 in MeOH).

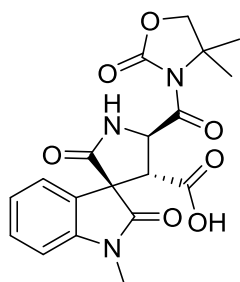
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 (ddd, J = 7.7/7.7/1.3 Hz, 1H, 6-CH), 7.11 (dd, J = 7.5/1.2 Hz, 1H, 4-CH), 7.03 (ddd, J = 7.6/7.6/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 6.66 (s(br), 1H, 1'-NH), 5.38 (dd, J = 7.5/1.0 Hz, 1H, 5'-CH), 4.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4'-CH), 4.15 (s, 2H, 4''-CH₂), 3.88-3.82 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.80-3.74 (m, 1H, CH₂CH₃), 3.28 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.64 (s, 6H, 5''-C(CH₃)₂), 0.71 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.2 (1C, 2-CH), 170.7 (1C, 5'-CHC=O), 168.4 (1C, 4'-CHC=O), 168.1 (1C, 2'-C=O), 154.4 (1C, 2''-C=O), 144.8 (1C, 7a-C), 129.7 (1C, 6-CH), 125.9 (1C, 3a-C), 123.2 (1C, 4-CH), 123.0 (1C, 5-CH), 108.6 (1C, 7-CH), 76.2 (1C, 4''-CH₂), 61.4 (1C, 5''-C), 61.2 (1C, OCH₂CH₃), 58.6 (1C, 3-C), 56.9 (1C, 5'-CH), 49.0 (1C, 4'-CH), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 24.7 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.3 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 13.4 (1C, OCH₂CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3276 (w, br), 2978 (w), 2937 (w), 1773 (m), 1701 (s), 1611 (m), 1495 (w), 1470 (w), 1425 (w), 1371 (m), 1345 (w), 1304 (m), 1245 (m), 1180 (m), 1094 (m), 1028 (m), 990 (m), 939 (w), 855 (w), 754 (m), 687 (m), 662 (w), 573 (w), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 207 (3.80), 256 (4.45), 286 (3.12).

HRMS (ESI): ber. für $C_{21}H_{23}N_3O_7Na$ $[M+Na]^+$: 452.14282;
gef.: 452.14317 (Δ = 0.8 ppm).

(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-Dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2,2'-dioxospiro-[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carbonsäure (164)

A.) Der *tert*-Butylester **145** (0.54 g, 1.18 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (10 ml) vorgelegt und TFA (4.5 ml, 58.75 mmol, 50 Äquiv.) zugetropft. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-18, H₂O/MeOH 2:1) wurde die Carbonsäure **164** (0.41 g, 1.02 mmol, 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

B.) Der TMSE-Ester **149** (2.00 g, 4.00 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (40 ml) unter Argon vorgelegt. Bei 0 °C wurde BBr₃-Lösung (1 M in DCM, 6.0 ml, 6.0 mmol, 1.5 Äquiv.) zugetropft und 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 40 ml) zugegeben und mit DCM (4x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde eingeeengt. Durch Zugabe von Petrolether wurde das Produkt ausgefällt. Nach Absaugen und Trocknen wurde die Carbonsäure **164** (1.51 g, 3.77 mmol, 94%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [RP-18 Kieselgel, H₂O/MeOH 3:1]: *R*_f = 0.91.

Schmelzpunkt: 235 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -83.4$ (*c* = 1.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.81 (s(br), 1H, COOH), 8.93 (s, 1H, 1'-NH), 7.36 (ddd, *J* = 7.6/7.6/1.5 Hz, 1H, 6-CH), 7.10-7.03 (m, 3H, 4-CH/5-CH/7-CH), 5.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 5'-CH), 4.24-4.15 (m, 2H, 4"-CH₂), 4.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 4'-CH), 3.19 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.52 (s, 6H, 5"-C(CH₃)₂).

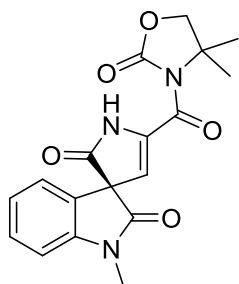
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 173.1 (1C, 2-C=O), 170.0 (1C, 4'-CHC=O), 169.3 (1C, 2'-C=O), 168.7 (1C, 5'-CHC=O), 153.5 (1C, 2"-C=O), 144.4 (1C, 7a-C), 129.3 (1C, 6-CH), 126.2 (1C, 3a-C), 122.5 (1C, 5-CH), 122.3 (1C, 4-CH), 109.0 (1C, 7-CH), 74.9 (1C, 4"-CH₂), 60.6 (1C, 5"-C), 58.8 (1C, 3-C), 55.1 (1C, 5'-CH), 48.7 (1C, 4'-CH), 26.5 (1C, 1-NCH₃), 24.0 (1C, 5"-C(CH₃)₂), 23.6 (1C, 5"-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3596 (w, br), 3482 (w), 2970 (w), 2913 (w), 2747 (w), 2570 (w), 1766 (s), 1737 (m), 1718 (s), 1697 (s), 1671 (s), 1609 (m), 1494 (w), 1470 (m), 1398 (m), 1371 (m), 1337 (w), 1257 (s), 1249 (s), 1240 (s), 1203 (m), 1180 (m), 1111 (m), 1068 (m), 1037 (m), 1001 (w), 909 (w), 873 (w), 790 (w), 756 (m), 714 (m), 681 (m), 666 (m), 574 (m), 540 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 282 (3.14), 257 (3.76), 208 (4.44).

HRMS (ESI): ber. für C₁₉H₁₉N₃O₇Na [M+Na]⁺: 424.11152;
gef.: 424.11174 (Δ = 0.5 ppm).

(S)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-1-methylspiro[indolin-3,3'-pyrrol]-2,2'(1'H)-dion (169)



A.) Unter Argon wurden die Carbonsäure **164** (0.05 g, 0.13 mmol, 1 Äquiv.) und DMF (1 μ l, 0.02 mmol, 0.15 Äquiv.) in DCM (1 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (42 μ l, 0.50 mmol, 4 Äquiv.) zugegeben und 10 min gerührt. Dann wurde 30 min bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN (0.5 ml) gelöst und mit BrCCl₃ (1 ml) unter Lichtausschluss versetzt. Bei 0 °C wurde dann Natriumpyrithion (**168**, 22 mg, 0.15 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 1 h im Rayonet-Reaktor (370 nm) bestrahlt. Es wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in DCM (1 ml) gelöst und DBU (32 μ l, 0.25 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben. Es wurde 1 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde NH₄Cl-Lösung (ges., 10 ml) zugefügt und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 50:1) wurde Pyrrolinon **169** (12 mg, 0.03 mmol, 27%) als gelblicher Feststoff erhalten.

B.) Unter Argon wurden die Carbonsäure **164** (0.20 g, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) und DMF (8 μ l, 0.10 mmol, 0.2 Äquiv.) in DCM (2.5 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (150 μ l, 1.75 mmol, 3.5 Äquiv.) zugegeben und 10 min gerührt. Dann wurde 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Unter Argon wurden Natriumpyrithion (**168**, 89 mg, 0.60 mmol, 1.2 Äquiv.) und Diphenyldiselenid (0.31 g, 1.00 mmol, 2 Äquiv.) in Toluol (5 ml) vorgelegt. Bei 90 °C wurde das Säurechlorid, in DCM (2.5 ml) gelöst und mit Toluol (2.5 ml) verdünnt, tropfenweise zugegeben und anschließend 1.5 h bei 90 °C gerührt. Es wurde HCl (2 M, 10 ml) zugegeben, mit DCM (3x 10 ml) extrahiert, mit NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in DCM (5 ml) gelöst und bei 0 °C H₂O₂-Lösung (30%ig in H₂O, 0.48 ml, 0.52 mol, 10 Äquiv.) zugegeben. Dann wurde 30 min bei 0 °C gerührt und HCl (2 M, 10 ml) zugegeben. Es wurde mit DCM (3x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 50:1) wurde Pyrrolinon **169** (52 mg, 0.15 mmol, 29%) als gelblicher Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: R_f = 0.45.

Schmelzpunkt: >160 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.3 (c = 1.0 in MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (s(br), 1H, 1'-NH), 7.36 (ddd, J = 7.8/7.8/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.18 (dd, J = 7.4/0.8 Hz, 1H, 4-CH), 7.08 (ddd, J = 7.6/7.6/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 6.90 (d,

$J = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 6.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 4'-CH), 4.10-4.06 (m, 2H, 4''-CH₂), 3.27 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.64 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.62 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂).

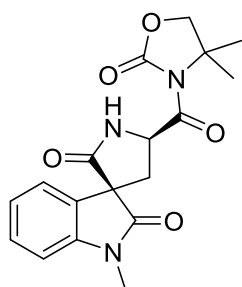
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.0$ (1C, 2'-C=O), 170.1 (1C, 2-C=O), 159.8 (1C, 5'-CC=O), 153.3 (1C, 2''-C=O), 144.8 (1C, 7a-C), 138.3 (1C, 5'-C), 130.0 (1C, 6-CH), 124.9 (1C, 3a-C), 124.3 (1C, 4-CH), 123.6 (1C, 5-CH), 118.6 (1C, 4'-CH), 109.1 (1C, 7-CH), 75.8 (1C, 4''-CH₂), 65.1 (1C, 3-C), 62.4 (1C, 5''-C), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 24.1 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 23.6 (1C, 5''-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3231$ (w, br), 2975 (w), 2936 (w), 1777 (m), 1730 (s), 1700 (s), 1609 (m), 1493 (m), 1469 (w), 1395 (w), 1370 (m), 1328 (s), 1264 (w), 1211 (m), 1175 (m), 1126 (w), 1085 (m), 1022 (m), 992 (w), 967 (w), 944 (w), 871 (w), 815 (w), 746 (s), 707 (m), 680 (m), 572 (w), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 285 (3.53), 230 (4.01), 208 (4.41).

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₇N₃O₅Na [M+Na]⁺: 378.10604;
gef.: 378.10628 ($\Delta = 0.6$ ppm).

(3*S*,5'*R*)-5'-(4,4-Dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methylspiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-2,2'-dion (170)



Unter Argon wurden die Carbonsäure **164** (0.60 g, 1.50 mmol, 1 Äquiv.) und DMF (23 μ l, 0.3 mmol, 0.2 Äquiv.) in MeCN (6 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (0.26 ml, 2.99 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben und 15 min gerührt. Dann wurde 3 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN (12 ml) gelöst, Natriumpyrithion (**168**, 0.34 g, 2.24 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben und 30 min bei RT unter Lichtausschluss gerührt.

AIBN (12 mg, 0.08 mmol, 0.05 Äquiv.) und Tributylstannan (2.02 ml, 7.48 mmol, 5 Äquiv.) wurden hinzugegeben und 1 h bei Lichtausschluss unter Rückfluss erhitzt. Es wurde HCl (1 M, 30 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung durch zweifache Säulenchromatographie (erst CHCl₃/MeOH 40:1, dann PE/EtOAc 1:5) wurde Pyrrolidinon **170** (155 mg, 0.43 mmol, 29%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, EtOAc]: $R_f = 0.41$.

Schmelzpunkt: >200 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -150.6$ ($c = 0.5$ in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (ddd, $J = 7.8/7.8/0.8$ Hz, 1H, 6-CH), 7.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4-CH), 7.09 (ddd, $J = 7.6/7.4$ Hz, 1H, 5-CH), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 6.63 (s(br), 1H, 1'-NH), 5.22 (dd, $J = 9.3/4.1$ Hz, 1H, 5'-CH), 4.14-4.08 (m, 2H, 4''-CH₂), 3.20 (s, 3H,

1-NCH₃), 2.99 (dd, $J = 14.1/9.3$ Hz, 1H, 4'-CH₂), 2.84 (dd, $J = 14.0/4.1$ Hz, 1H, 4'-CH₂), 1.68 (s, 3H, 5"-C(CH₃)₂), 1.65 (s, 3H, 5"-C(CH₃)₂).

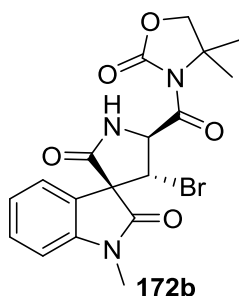
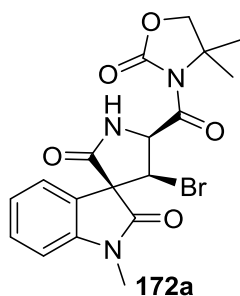
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (1C, 2-C=O), 172.8 (1C, 2'-C=O), 171.1 (1C, 5'-CHC=O), 154.0 (1C, 2"-C=O), 144.6 (1C, 7a-C), 129.3 (1C, 6-CH), 129.0 (1C, 3a-C), 123.2 (1C, 5-CH), 122.9 (1C, 4-CH), 108.6 (1C, 7-CH), 76.1 (1C, 4"-CH₂), 61.2 (1C, 5"-C), 56.7 (1C, 3-C), 55.5 (1C, 5'-CH), 34.8 (1C, 4'-CH₂), 26.7 (1C, 1-NCH₃), 24.6 (1C, 5"-C(CH₃)₂), 24.4 (1C, 5"-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3292 (w, br), 2968 (w), 2931 (w), 1771 (m), 1694 (s), 1610 (m), 1493 (w), 1469 (m), 1374 (m), 1345 (m), 1307 (m), 1244 (m), 1179 (m), 1088 (s), 1027 (m), 981 (w), 923 (w), 749 (s), 705 (m), 667 (m), 574 (w), 537 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 285 (3.07), 256 (3.78), 208 (4.47).

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₉N₃O₅Na [M+Na]⁺: 380.12169;
gef.: 380.12189 (Δ = 0.5 ppm).

(3*R*,4'*R*,5'*S*)-4'-Brom-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methylspiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-2,2'-dion (172a) und (3*R*,4'*S*,5'*S*)-4'-Brom-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methylspiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-2,2'-dion (172b)



Unter Argon wurden die Carbonsäure **164** (0.10 g, 0.25 mmol, 1 Äquiv.) und DMF (1 μ l, 0.02 mmol, 0.15 Äquiv.) in MeCN (1 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (64 μ l, 0.75 mmol, 3 Äquiv.) zugegeben und 10 min gerührt. Dann wurde 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN (1 ml) gelöst und mit BrCCl₃ (3 ml)

unter Lichtausschluss versetzt. Bei 0 °C wurde dann Natriumpyrithion (**168**, 45 mg, 0.30 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 1 h im Rayonet-Reaktor (370 nm) bestrahlt. Es wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 30:1) wurden die Bromide **172a** (12 mg, 0.03 mmol, 11%) und **172b** (65 mg, 0.15 mmol, 60%) als gelbliche Feststoffe erhalten.

172a:

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: R_f = 0.44.

$[\alpha]_D^{20}$ = -187.0 (c = 1.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (dd, $J = 7.9/7.9$ Hz, 1H, 6-CH), 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4-CH), 7.09 (dd, $J = 7.4/7.4$ Hz, 1H, 5-CH), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7-CH), 6.70 (s(br), 1H,

$1'-NH$), 5.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $5'-CH$), 5.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $4'-CHBr$), 4.13 (s, 2H, $4''-CH_2$), 3.23 (s, 3H, $1-NCH_3$), 1.69 (s, 3H, $5''-C(CH_3)_2$), 1.65 (s, 3H, $5''-C(CH_3)_2$).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.3 (1C, $5'-CHC=O$), 169.7 (1C, $2-C=O$), 167.1 (1C, $2'-C=O$), 153.9 (1C, $2''-C=O$), 144.3 (1C, $7a-C$), 130.1 (1C, $6-CH$), 126.7 (1C, $3a-C$), 123.2 (1C, $5-CH$), 122.7 (1C, $4-CH$), 108.7 (1C, $7-CH$), 76.1 (1C, $4''-CH_2$), 61.5 (1C, $5''-C$), 61.1 (1C, $3-C$), 60.1 (1C, $5'-CH$), 47.0 (1C, $4'-CHBr$), 26.8 (1C, $1-NCH_3$), 25.2 (1C, $5''-C(CH_3)_2$), 24.2 (1C, $5''-C(CH_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3289 (w, br), 2924 (w), 1769 (s), 1699 (s), 1609 (m), 1493 (m), 1469 (m), 1372 (m), 1347 (m), 1308 (s), 1248 (m), 1180 (s), 1089 (s), 1026 (m), 986 (w), 950 (w), 915 (w), 869 (w), 752 (s), 709 (m), 669 (w), 629 (w), 575 (w), 539 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 289 (3.30), 257 (3.81), 209 (4.50).

HRMS (ESI): ber. für $C_{18}H_{18}BrN_3O_5Na$ $[M+Na]^+$: 458.03220;
gef.: 458.03265 ($\Delta = 1.0$ ppm).

172b:

DC [Kieselgel, $CHCl_3$ /MeOH 10:1]: $R_f = 0.56$.

$[\alpha]_D^{20} = -233.0$ ($c = 1.0$ in MeOH).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38 (ddd, $J = 7.7/7.7/1.0$ Hz, 1H, $6-CH$), 7.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $4-CH$), 7.12 (dd, $J = 7.4/7.4$ Hz, 1H, $5-CH$), 7.00 (s(br), 1H, $1'-NH$), 6.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $7-CH$), 5.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $4'-CHBr$), 5.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $5'-CH$), 4.17-4.12 (m, 2H, $4''-CH_2$), 3.26 (s, 3H, $1-NCH_3$), 1.65 (s, 3H, $5''-C(CH_3)_2$), 1.64 (s, 3H, $5''-C(CH_3)_2$).

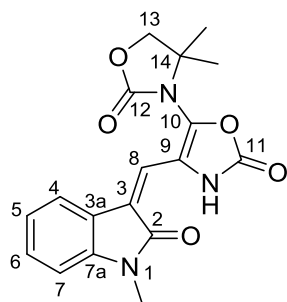
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.7 (1C, $2-C=O$), 169.8 (1C, $2'-C=O$), 166.7 (1C, $5'-CHC=O$), 154.3 (1C, $2''-C=O$), 144.4 (1C, $7a-C$), 130.0 (1C, $6-CH$), 125.8 (1C, $3a-C$), 125.0 (1C, $4-CH$), 122.9 (1C, $5-CH$), 109.0 (1C, $7-CH$), 76.1 (1C, $4''-CH_2$), 63.3 (1C, $5'-CH$), 61.9 (1C, $3-C$), 61.6 (1C, $5''-C$), 45.4 (1C, $4'-CHBr$), 26.9 (1C, $1-NCH_3$), 24.3 (2C, $5''-C(CH_3)_2$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3251 (w, br), 2975 (w), 2937 (w), 1774 (m), 1701 (s), 1609 (m), 1493 (m), 1469 (m), 1372 (m), 1304 (m), 1245 (m), 1177 (m), 1093 (s), 1025 (m), 939 (w), 866 (w), 824 (w), 751 (s), 708 (m), 679 (m), 575 (w), 539 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 257 (3.84).

HRMS (ESI): ber. für $C_{18}H_{18}BrN_3O_5Na$ $[M+Na]^+$: 458.03220;
gef.: 458.03263 ($\Delta = 1.0$ ppm).

(Z)-5-(4,4-Dimethyl-2-oxoxazolidin-3-yl)-4-((1-methyl-2-oxindolin-3-yliden)methyl)-oxazol-2(3H)-on (173)



Das Bromid **172a** (29 mg, 0.067 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (2 ml) vorgelegt und DBU (15 µl, 0.10 mmol, 1.5 Äquiv.) zugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wurde HCl (1 M, 10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 30:1) wurde das Oxazolinon **173** (9 mg, 0.025 mmol, 38%) als gelber Feststoff und das Pyrrolinon **169** (5 mg, 0.013 mmol, 19%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: $R_f = 0.70$.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.82$ (s, 1H, NH), 7.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 4-CH), 7.33 (ddd, $J = 7.8/7.8/1.0$ Hz, 1H, 6-CH), 7.08 (ddd, $J = 7.6/7.6/0.9$ Hz, 1H, 5-CH), 6.90 (s, 1H, 8-CH), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 4.30 (s, 2H, 13-CH₂), 3.28 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.48 (s, 6H, 14-C(CH₃)₂).

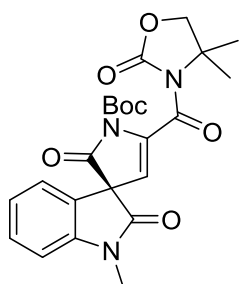
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 167.1$ (1C, 2-C=O), 154.8 (1C, 12-C=O), 150.8 (1C, 11-C=O), 142.2 (1C, 7a-C), 132.1 (1C, 10-C), 130.1 (1C, 6-CH), 125.8 (1C, 3-C), 122.9 (1C, 5-CH), 122.6 (1C, 3a-C), 122.0 (1C, 9-C), 119.9 (1C, 4-CH), 116.1 (1C, 8-C), 108.7 (1C, 7-CH), 76.1 (1C, 13-CH₂), 61.3 (1C, 14-C), 26.3 (1C, 1-NCH₃), 25.8 (2C, 14-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3163$ (w), 2975 (w), 2930 (w), 1794 (s), 1752 (s), 1675 (s), 1632 (m), 1597 (m), 1461 (w), 1394 (m), 1342 (m), 1272 (m), 1238 (m), 1209 (w), 1178 (m), 1123 (m), 1088 (w), 1053 (s), 1017 (m), 993 (m), 955 (w), 868 (m), 779 (w), 746 (m), 661 (s), 575 (w), 543 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 357 (4.17), 265 (4.15), 205 (4.39).

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₇N₃O₅Na [M+Na]⁺: 378.10604;
gef.: 378.10612 ($\Delta = 0.2$ ppm).

***tert*-Butyl-(R)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxoxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2,2'-dioxospiro-[indolin-3,3'-pyrrol]-1'(2'H)-carboxylat (177)**



Das Pyrrolinon **169** (12 mg, 34 µmol, 1 Äquiv.) wurde in MeCN (0.5 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurden Boc₂O (14 mg, 68 µmol, 2 Äquiv.) und DMAP (8 mg, 68 µmol, 2 Äquiv.) zugegeben. Dann wurde 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1→1:1) wurde das Boc-Pyrrolinon **177** (7 mg, 15 µmol, 46%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:1]: $R_f = 0.40$.

$[\alpha]_D^{20} = -36.4$ ($c = 1.0$ in MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (ddd, J = 7.9/7.9/1.1 Hz, 1H, 6-CH), 7.34 (dd, J = 7.4/1.5 Hz, 1H, 4-CH), 7.06 (ddd, J = 7.6/7.6/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 6.86 (dd, J = 8.1/0.8 Hz, 1H, 7-CH), 5.55 (s, 1H, 4'-CH), 4.12-4.08 (m, 2H, 4''-CH₂), 3.25 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.70 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.68 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃).

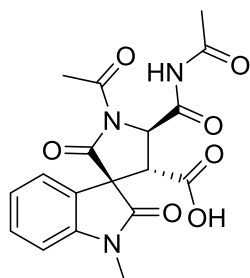
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (1C, 2-C=O), 168.5 (1C, 2'-C=O), 160.3 (1C, 5'-CC=O), 153.2 (1C, 2''-C=O), 148.3 (1C, 1'-NHC=OO), 144.5 (1C, 7a-C), 141.4 (1C, 5'-C), 129.9 (1C, 4-CH), 125.5 (1C, 3a-C), 124.7 (1C, 6-CH), 123.5 (1C, 5-CH), 109.2 (1C, 4'-CH), 108.7 (1C, 7-CH), 85.1 (1C, C(CH₃)₃), 75.8 (1C, 4''-CH₂), 63.9 (1C, 3-C), 60.6 (1C, 5''-C), 27.8 (3C, C(CH₃)₃), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 25.0 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.6 (1C, 5''-C(CH₃)₂).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2979 (w), 2933 (w), 1769 (s), 1714 (s), 1609 (m), 1493 (w), 1470 (w), 1364 (s), 1344 (m), 1321 (s), 1297 (s), 1259 (m), 1221 (s), 1180 (m), 1148 (s), 1088 (s), 1025 (s), 946 (w), 911 (w), 873 (w), 842 (w), 789 (w), 751 (s), 723 (m), 706 (s), 680 (m), 619 (w), 595 (w), 563 (w), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 290 (3.23), 250 (3.86), 209 (4.54).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₂₅N₃O₇Na [M+Na]⁺: 478.15847;
gef.: 478.15903 (Δ = 1.2 ppm).

(3*R*,4'*R*,5'*R*)-1'-Acetyl-5'-(acetylcarbamoyle)-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carbonsäure (179)



Der TMSE-Ester **151** (0.150 g, 0.31 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (3 ml) unter Argon vorgelegt. Bei 0 °C wurde BBr₃-Lösung (1 M in DCM, 0.46 ml, 0.46 mmol, 1.5 Äquiv.) zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 20 ml) zugegeben und mit DCM (4x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-18, H₂O/MeCN 4:1) wurde die Carbonsäure **179** (63 g, 0.16 mmol, 53%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [RP-18 Kieselgel, H₂O/MeCN 4:1]: R_f = 0.50.

$[\alpha]_D^{20}$ = -169.0 (c = 0.1 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.16 (s(br), 1H, COOH), 11.14 (s(br), 1H, NH), 7.34 (ddd, J = 7.7/7.7/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.18-7.14 (m, 2H, 4-CH/7-CH), 7.10 (dd, J = 7.6/7.6 Hz, 1H, 5-CH), 5.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 5'-CH), 3.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 4'-CH), 3.22 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.38 (s, 3H, 1'-NC=OCH₃), 2.23 (s, 3H, NHC=OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.5 (1C, 2-C=O), 171.3 (1C, NHC=OCH₃), 170.0 (1C, 1'-NHC=OCH₃), 169.2 (1C, 5'-CHC=O), 169.9 (1C, 2'-C=O), 168.3 (1C, 4'-CHC=O), 144.3 (1C, 7a-C), 130.1 (1C, 6-CH), 125.2 (1C, 3a-C), 123.2 (1C, 4-CH), 122.8 (1C, 5-CH), 109.4 (1C,

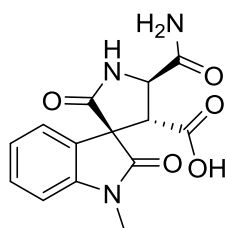
7-CH), 60.5 (1C, 3-C), 59.2 (1C, 5'-CH), 47.6 (1C, 4'-CH), 26.7 (1C, 1-NCH₃), 24.9 (1C, NHC=OCH₃), 24.6 (1C, 1'-NC=OCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3471 (w, br), 3283 (w, br), 2991 (w), 2941 (w), 2541 (w), 1696 (s), 1609 (m), 1494 (m), 1472 (m), 1422 (w), 1371 (m), 1257 (m), 1215 (m), 1137 (m), 1097 (w), 1030 (w), 990 (w), 940 (w), 823 (w), 751 (m), 681 (w), 590 (w), 540 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 254 (3.68), 210 (2.77).

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₇N₃O₇Na [M+Na]⁺: 410.09587;
gef.: 410.09586 (Δ = 0.02 ppm).

(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-Carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carbonsäure (181)



Die Carbonsäure **164** (193 mg, 0.44 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (8 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Ammoniak-Lösung (25%ig in H₂O, 8 ml) zugegeben, 22 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (RP-18, H₂O/MeOH 3:1) lieferte das Pyrrolidinoncarboxamid **181** (130 mg, 0.43 mmol, 98%) als farblosen Feststoff.

DC [RP-18 Kieselgel, H₂O/MeOH 1:1]: R_f = 0.90.

Schmelzpunkt: 56-62 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -94.0 (c = 0.05 in MeOH).

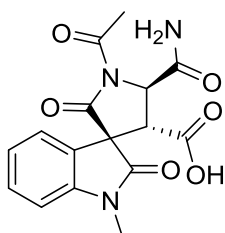
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.58 (s(br), 1H, NH₂), 8.28 (s(br), 1H, 1'-NH), 7.24 (ddd, J = 7.8/7.8/1.3 Hz, 1H, 6-CH), 7.15 (s(br), 1H, NH₂), 7.12 (dd, J = 7.5/1.0 Hz, 1H, 4-CH), 6.96-6.93 (m, 2H, 5-CH/7-CH), 4.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 5'-CH), 4.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H, 4'-CH), 3.12 (s, 3H, 1-NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 174.3 (1C, 2-C=O), 172.4 (1C, 4'-CHC=O), 171.2 (1C, 5'-CHC=O), 170.2 (1C, 2'-C=O), 144.4 (1C, 7a-C), 129.2 (1C, 3a-C), 127.9 (1C, 6-CH), 122.0 (1C, 4-CH), 121.8 (1C, 5-CH), 108.1 (1C, 7-CH), 61.0 (1C, 3-C), 56.3 (1C, 5'-CH), 54.4 (1C, 4'-CH), 26.3 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3189 (m, br), 1661 (s), 1606 (s), 1576 (s), 1493 (w), 1468 (m), 1376 (s), 1351 (m), 1289 (m), 1204 (w), 1117 (m), 1094 (m), 1026 (w), 992 (w), 942 (w), 755 (m), 721 (w), 684 (m), 635 (m), 563 (s), 539 (s).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 282 (3.03), 256 (3.64), 206 (4.17).

HRMS (ESI): ber. für C₁₄H₁₃N₃O₅Na [M+Na]⁺: 326.07474;
gef.: 326.07500 (Δ = 0.8 ppm).

(3*R*,4*R*,5*R*)-1'-Acetyl-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carbonsäure (182)

Spirolactam **181** (75 mg, 0.25 mmol, 1 Äquiv.) und Acetanhydrid (47 µl, 0.50 mmol, 2 Äquiv.) wurden in MeCN (1 ml) vorgelegt. Anschließend wurde DMAP (60 mg, 0.50 mmol, 2 Äquiv.) in MeCN (0.5 ml) zugetropft und 3 h bei RT gerührt. Dann wurde HCl (1 M, 5 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (RP-18, H₂O/MeOH 3:1) wurde das acetylierte Pyrrolidinon-carboxamid **182** (47 mg, 0.14 mmol, 55%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [RP-18 Kieselgel, H₂O/MeOH 3:1]: *R_f* = 0.89.

$[\alpha]_D^{20} = -107.1$ (*c* = 1.0 in DMSO).

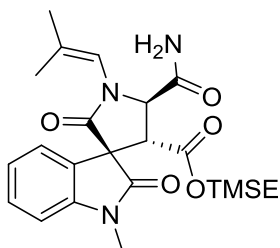
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 13.05 (s(br), 1H, COOH), 7.66 (s(br), 1H, NH₂), 7.40 (s(br), 1H, NH₂), 7.40 (ddd, *J* = 7.7/7.7/1.1 Hz, 1H, 6-CH), 7.21 (dd, *J* = 7.5/0.7 Hz, 1H, 4-CH), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 7.07 (ddd, *J* = 7.6/7.6/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 5.04 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 5'-CH), 3.63 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 4'-CH), 3.22 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.34 (s, 3H, C=OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 171.7 (1C, 2-C=O), 170.2 (1C, 5'-CHC=O), 169.8 (1C, 1'-NC=O), 169.4 (1C, 4'-CHC=O), 168.1 (1C, 2'-C=O), 144.2 (1C, 7a-C), 130.0 (1C, 6-CH), 125.5 (1C, 3a-C), 123.2 (1C, 4-CH), 122.7 (1C, 5-CH), 109.3 (1C, 7-CH), 60.7 (1C, 3-C), 58.5 (1C, 5'-CH), 47.5 (1C, 4'-CH), 26.7 (1C, 1-NCH₃), 24.9 (1C, 1'-NC=OCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3435 (w, br), 3347 (w), 3197 (w), 2940 (w), 1693 (s), 1608 (m), 1494 (w), 1471 (w), 1421 (w), 1373 (w), 1255 (m), 1225 (m), 1136 (w), 1095 (w), 1025 (w), 985 (w), 943 (w), 866 (w), 752 (w), 711 (m), 684 (w), 656 (w), 621 (w), 591 (w), 539 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (log ε) = 280 (3.61), 256 (3.94), 212 (4.50).

HRMS (ESI): ber. für C₁₆H₁₅N₃O₆Na [M+Na]⁺: 368.08531;
gef.: 368.08556 (Δ = 0.7 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*S*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-1'-(2-methylprop-1-en-1-yl)-2,2'-dioxospiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (189)

In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinon-carboxamid **150** (175 mg, 0.43 mmol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (424 mg, 1.30 mmol, 3 Äquiv.) und CuI (99 mg, 0.52 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (3 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (112 µl, 1.04 mmol, 2.4 Äquiv.) und 1,1-Dibrom-2-methylprop-1-en (**187**, 111 mg, 0.52 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 3 h in der Mikrowelle (75 °C, 200 W) bestrahlt, in EtOAc (20 ml) aufgenommen und mit H₂O (3x 10 ml) und NaCl-Lösung (ges., 10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 30:1) wurde das Enamid **189** (32 mg, 70 µmol, 16%) als gelber Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: $R_f = 0.45$.

Schmelzpunkt: 83 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -50.7$ ($c = 1.0$ in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.33$ (ddd, $J = 7.7/7.7/1.3$ Hz, 1H, 6-CH), 7.09 (dd, $J = 7.4/1.0$ Hz, 1H, 4-CH), 7.03 (ddd, $J = 7.5/7.5/0.9$ Hz, 1H, 5-CH), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 6.66 (s(br), 1H, 1'-NCH=C(CH₃)₂), 6.64 (s(br), 1H, NH₂), 5.62 (s(br), 1H, NH₂), 5.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-CH), 4.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-CH), 3.81-3.70 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.29 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.57 (s, 3H, 1'-NCH=C(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, 1'-NCH=C(CH₃)₂), 0.42-0.34 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.29-0.21 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

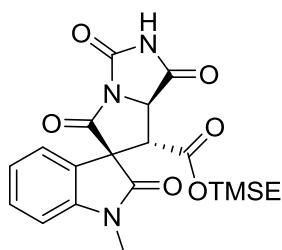
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.5$ (1C, 5'-CHC=O), 173.1 (1C, 2-C=O), 169.9 (1C, 2'-C=O), 168.8 (1C, 4'-CHC=O), 144.3 (1C, 7a-C), 132.7 (1C, 1'-NCH=C(CH₃)₂), 129.7 (1C, 6-CH), 124.9 (1C, 3a-C), 124.1 (1C, 4-CH), 122.9 (1C, 5-CH), 119.6 (1C, 1'-NCH=C(CH₃)₂), 108.3 (1C, 7-CH), 68.7 (1C, 5'-CH), 63.4 (1C, OCH₂CH₂Si), 62.7 (1C, 3-C), 54.6 (1C, 4'-CH), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 19.2 (1C, 1'-NCH=C(CH₃)₂), 16.8 (1C, OCH₂CH₂Si), 15.1 (1C, 1'-NCH=C(CH₃)₂), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3297$ (w, br), 2953 (w), 2898 (w), 1694 (s), 1610 (m), 1494 (w), 1470 (m), 1375 (w), 1349 (m), 1247 (m), 1177 (m), 1090 (w), 1060 (m), 990 (w), 936 (w), 859 (m), 836 (s), 750 (m), 690 (w), 540 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 289 (3.07), 256 (3.81), 207 (4.43).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₃₁N₃O₅SiNa [M+Na]⁺: 480.19252;
gef.: 480.19279 ($\Delta = 0.6$ ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*R*)-1-methyl-1',2,3',5'-tetraoxo-2',3',7',7a'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (190**)**



Das Pyrrolidinoncarboxamid **150** (2.12 g, 5.27 mmol, 1 Äquiv.) wurde in MeCN (50 ml) vorgelegt. Es wurden CDI (1.71 g, 10.55 mmol, 2 Äquiv.) und DMAP (64 mg, 0.52 mmol, 0.1 Äquiv.) zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 100 ml) zugegeben und mit DCM (3x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (CHCl₃/MeOH 20:1) wurde das Hydantoin **190** (2.10 g, 4.89 mmol, 93%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: $R_f = 0.25$.

$[\alpha]_D^{20} = -125.0$ ($c = 1.0$ in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 (ddd, J = 7.9/7.9/1.2 Hz, 1H, 6-CH) 7.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H, 4-CH), 7.07 (ddd, J = 7.7/7.7/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 5.41 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 7a'-CH), 4.34 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 7'-CH), 3.87 (ddd, J = 13.0/10.8/5.3 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.80 (ddd, J = 12.8/10.7/5.1 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.30 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.42 (ddd, J = 13.1/13.1/5.6 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.26 (ddd, J = 13.1/13.1/5.3 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

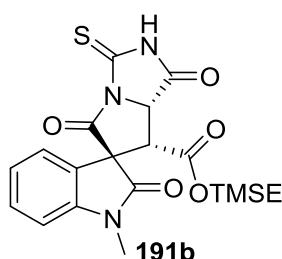
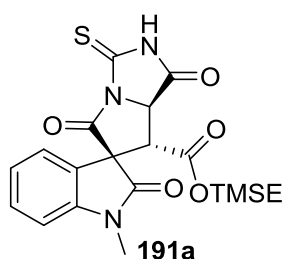
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (1C, 2-C=O), 169.9 (1C, 1'-C=O), 166.5 (1C, 7'-CHC=O), 166.4 (1C, 5'-C=O), 149.8 (1C, 3'-C=O), 144.3 (1C, 7a-C), 130.5 (1C, 6-CH), 123.6 (1C, 3a-C), 123.5 (1C, 4-CH), 123.3 (1C, 5-CH), 109.1 (1C, 7-CH), 64.4 (1C, OCH₂CH₂Si), 63.7 (1C, 3-C), 59.4 (1C, 7a'-CH), 48.5 (1C, 7'-CH), 27.2 (1C, 1-NCH₃), 17.0 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3583 (w, br), 3256 (w, br), 3076 (w), 2955 (w), 2761 (w), 1826 (m), 1765 (s), 1714 (s), 1610 (m), 1494 (m), 1471 (m), 1338 (s), 1230 (s), 1163 (s), 1092 (m), 1043 (w), 1024 (w), 972 (w), 940 (w), 913 (w), 859 (s), 836 (s), 751 (s), 688 (s), 645 (m), 541 (s).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 288 (3.06), 250 (3.75), 213 (4.42).

HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₂₃N₃O₆SiNa [M+Na]⁺: 452.12483;
gef.: 452.12492 (Δ = 0.2 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*R*)-1-methyl-1',2,5'-trioxo-3'-thioxo-2',3',7',7a'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (191a) und 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*S*)-1-methyl-1',2,5'-trioxo-3'-thioxo-2',3',7',7a'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (191b)



Das Pyrrolidinoncarboxamid **150** (200 mg, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) wurde in MeCN (10 ml) vorgelegt. Es wurden Thio-CDI (132 mg, 0.74 mmol, 1.5 Äquiv.) und DIPEA (170 μ l, 0.99 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 20 ml) zugegeben und mit DCM (3x 20 ml)

extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wurden die Thiohydantoin **191a** und **191b** (159 mg, 0.36 mmol, 72%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten (Epimerengemisch 1.3:1).

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 3:1]: R_f = 0.39/0.31.

Schmelzpunkt: 127 °C.

191a:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 9.24 (s, 1H, 2'-NH), 7.40 (ddd, J = 7.8/7.8/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.19 (dd, J = 7.7/1.0 Hz, 1H, 4-CH), 7.09 (ddd, J = 7.6/7.6/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 7-CH), 5.51 (d, J = 10.2 Hz, 1H, 7a'-CH), 4.25 (d, J = 10.1 Hz, 1H, 7'-CH), 3.89 (ddd, J = 12.6/10.9/5.2 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.82 (ddd, J = 12.6/10.9/5.7 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.31 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.42 (ddd, J = 13.2/12.8/5.7 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.27 (ddd, J = 13.4/12.5/5.3 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.3 (1C, 3'-C=S), 171.3 (1C, 2-C=O), 169.4 (1C, 1'-C=O), 166.2 (1C, 7'-CHC=O), 165.0 (1C, 5'-C=O), 144.4 (1C, 7a-C), 130.7 (1C, 6-CH), 123.6 (1C, 4-CH), 123.3 (1C, 5-CH), 122.2 (1C, 3a-C), 109.2 (1C, 7-CH), 64.6 (1C, OCH₂CH₂Si), 63.8 (1C, 3-C), 61.6 (1C, 7a'-CH), 48.0 (1C, 7'-CH), 27.2 (1C, 1-NCH₃), 17.0 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

191b:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.92 (s, 1H, 2'-NH), 7.43 (ddd, J = 7.9/7.9/1.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.09 (ddd, J = 7.6/7.6/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 7.03 (ddd, J = 7.5/1.3/0.7 Hz, 1H, 4-CH), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H, 7-CH), 5.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 7a'-CH), 4.25 (ddd, J = 12.2/10.7/5.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 4.16 (ddd, J = 12.2/10.9/5.7 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.73 (d, J = 6.5 Hz, 1H, 7'-CH), 3.25 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.90 (ddd, J = 13.4/12.1/5.2 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.83 (ddd, J = 13.5/12.3/5.6 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

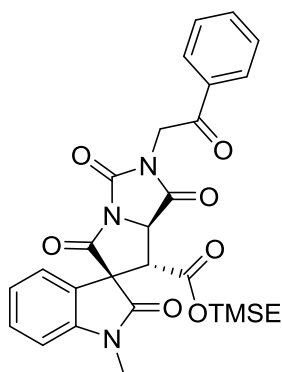
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 175.9 (1C, 3'-C=S), 171.1 (1C, 2-C=O), 170.4 (1C, 1'-C=O), 168.6 (1C, 7'-CHC=O), 165.3 (1C, 5'-C=O), 144.6 (1C, 7a-C), 131.0 (1C, 6-CH), 125.6 (1C, 4-CH), 123.7 (1C, 5-CH), 123.5 (1C, 3a-C), 109.3 (1C, 7-CH), 65.2 (1C, OCH₂CH₂Si), 64.0 (1C, 3-C), 62.4 (1C, 7a'-CH), 49.7 (1C, 7'-CH), 27.0 (1C, 1-NCH₃), 17.2 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.7 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3536 (w, br), 3187 (w, br), 2954 (w), 2897 (w), 1757 (s), 1707 (s), 1611 (m), 1495 (w), 1470 (w), 1440 (w), 1375 (w), 1352 (w), 1312 (m), 1245 (m), 1214 (s), 1160 (s), 1132 (m), 1091 (w), 1043 (w), 1007 (w), 985 (w), 969 (w), 937 (w), 857 (m), 835 (s), 748 (s), 719 (w), 687 (w), 664 (w), 646 (w), 604 (w), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 282 (4.22), 251 (4.15), 236 (4.25), 201 (4.42).

HRMS (ESI): ber. für C₂₀H₂₃N₃O₅SSiNa [M+Na]⁺: 468.10199;
gef.: 468.10209 (Δ = 0.2 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7*R*,7*a*'*R*)-1-methyl-1',2,3',5'-tetraoxo-2'-(2-phenylacetyl)-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (197**)**



Das Hydantoin **190** (100 mg, 0.23 mmol, 1 Äquiv.), K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol, 1 Äquiv.) und TBAB (2 mg, 6 µmol, 2.5 mol%) wurden in DMF (3 ml) vorgelegt. Bromacetophenon (**196**, 55 mg, 0.28 mmol, 1.2 Äquiv.) wurde zugegeben und 2.5 h bei RT, sowie 2 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde HCl (2 M, 20 ml) zugegeben und mit DCM (3x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:2) wurde das Keton **197** (98 mg, 0.18 mmol, 77%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 3:2]: *R*_f = 0.35.

Schmelzpunkt: 103-106 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.4$ (*c* = 1.1 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.01-7.98 (m, 2H, *o*-Ph), 7.67-7.63 (m, 1H, *p*-Ph), 7.55-7.51 (m, 2H, *m*-Ph), 7.39 (ddd, *J* = 7.8/7.8/1.3 Hz, 1H, 6-CH) 7.25 (dd, *J* = 8.0/1.3 Hz, 1H, 4-CH), 7.11 (ddd, *J* = 7.7/7.7/0.8 Hz, 1H, 5-CH), 6.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 5.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 7*a*'-CH), 5.07-4.98 (m, 2H, 2'-NCH₂C=O), 4.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 7'-CH), 3.92-3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.30 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.48-0.40 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.33-0.25 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

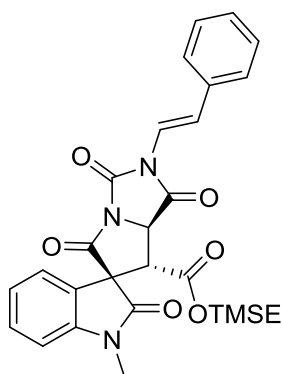
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 189.3 (1C, 2'-NCH₂C=O), 171.2 (1C, 2-C=O), 169.0 (1C, 1'-C=O), 166.2 (1C, 7'-CHC=O), 166.0 (1C, 5'-C=O), 149.7 (1C, 3'-C=O), 144.5 (1C, 7*a*-C), 134.4 (1C, *p*-Ph), 134.0 (1C, 2'-NCH₂C=O), 130.6 (1C, 6-CH), 129.0 (2C, *m*-Ph), 128.2 (2C, *o*-Ph), 123.6 (1C, 4-CH), 123.5 (1C, 3*a*-C), 123.3 (1C, 5-CH), 109.1 (1C, 7-CH), 64.4 (1C, OCH₂CH₂Si), 63.7 (1C, 3-C), 58.7 (1C, 7*a*'-CH), 48.8 (1C, 7'-CH), 45.3 (1C, 2'-NCH₂C=O), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 17.0 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3352 (w, br), 2954 (w), 2361 (s), 2337 (m), 1800 (w), 1721 (s), 1609 (w), 1525 (w), 1494 (w), 1471 (w), 1444 (w), 1350 (m), 1311 (m), 1252 (m), 1222 (s), 1179 (m), 1133 (w), 1093 (w), 1031 (w), 966 (w), 836 (m), 752 (s), 688 (m), 565 (w), 535 (w).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 244 (4.26), 209 (4.46).

HRMS (ESI): ber. für C₂₈H₂₉N₃O₇SiNa [M+Na]⁺: 570.16670;
gef.: 570.16689 (Δ = 0.3 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7*a*'*R*)-1-methyl-1',2,3',5'-tetraoxo-2'-((*E*-styryl)-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (200)



Unter Argon wurden das Hydantoin **190** (100 mg, 0.23 mmol, 1 Äquiv.), Kalium-(*E*-styryl)trifluorborat (**154**, 97 mg, 0.47 mmol, 2 Äquiv.), Cu(OAc)₂ (42 mg, 0.23 mmol, 1 Äquiv.) und gemörstertes Molekularsieb (3 Å, 150 mg) in DCM/DMSO (1:1, 2 ml) vorgelegt. Die Argon-Atmosphäre wurde durch Sauerstoff ersetzt und 16 h bei 40 °C mit Sauerstoffballon gerührt. Dann wurde HCl (1 M, 30 ml) zugegeben und mit DCM (3x 30 ml) extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wurde das Styrylhydantoin **200** (53 mg, 0.10 mmol, 43%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 5:1]: *R_f* = 0.12.

Schmelzpunkt: 118 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -79.3$ (*c* = 0.6 in MeOH).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 2'-NCH=CH), 7.46-7.45 (m, 2H, *o*-Ph), 7.40 (ddd, *J* = 7.8/7.8/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.38-7.36 (m, 2H, *m*-Ph), 7.32-7.29 (m, 1H, *p*-Ph), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 4-CH), 7.10 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, 2'-NCH=CH), 7.04 (ddd, *J* = 7.6/7.6/1.1 Hz, 1H, 5-CH), 6.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7-CH), 5.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 7*a*'-CH), 4.23 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, 7'-CH), 3.89 (ddd, *J* = 12.6/10.8/5.3 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.83 (ddd, *J* = 12.5/10.8/5.5 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 3.30 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.43 (ddd, *J* = 13.0/13.0/5.4 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.28 (ddd, *J* = 13.0/13.0/5.3 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

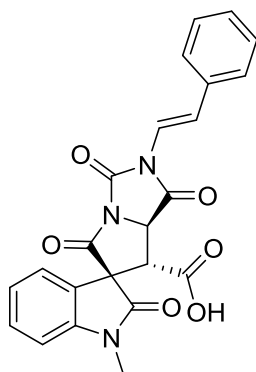
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 171.2 (1C, 2-C=O), 167.3 (1C, 1'-C=O), 166.62 (1C, 7'-CHC=O), 165.8 (1C, 5'-C=O), 148.0 (1C, 3'-C=O), 144.5 (1C, 7*a*-C), 134.7 (1C, 2'-NCH=CHC), 130.7 (1C, 6-CH), 128.8 (2C, *m*-Ph), 128.4 (1C, *p*-Ph), 126.6 (2C, *o*-Ph), 123.6 (1C, 4-CH), 123.4 (2C, 2'-NCH=CHC, 3*a*-C), 123.3 (1C, 5-CH), 116.6 (1C, NCH=CHC), 109.2 (1C, 7-CH), 64.6 (1C, OCH₂CH₂Si), 63.6 (1C, 3-C), 57.5 (1C, 7*a*'-CH), 48.8 (1C, 7'-CH), 27.2 (1C, 1-NCH₃), 17.0 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 2924 (w), 2853 (w), 2361 (s), 2337 (s), 1824 (w), 1763 (m), 1718 (s), 1654 (w), 1609 (m), 1535 (w), 1492 (w), 1470 (w), 1379 (m), 1350 (w), 1316 (m), 1227 (s), 1177 (m), 1133 (w), 1091 (w), 1029 (w), 954 (w), 858 (m), 836 (s), 751 (s), 692 (m), 644 (w), 602 (w), 542 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 268 (4.17), 214 (4.38).

HRMS (ESI): ber. für C₂₉H₃₃N₃O₇SiNa [M+Na+MeOH]⁺: 586.19800;
gef.: 586.19798 (Δ = 0.1 ppm).

(3*R*,7'*R*,7*a*'*R*)-1-Methyl-1',2,3',5'-tetraoxo-2'-((*E*-styryl)-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carbonsäure (201)



Der TMSE-Ester **200** (60 mg, 0.11 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (1 ml) unter Argon vorgelegt. Bei 0 °C wurde BBr₃-Lösung (1 M in DCM, 0.23 ml, 0.23 mmol, 2 Äquiv.) zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Die Carbonsäure **201** (46 mg, 0.11 mmol, 94%) als farbloser Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -122.0$ ($c = 1.0$ in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7.55$ -7.53 (m, 2H, *o*-Ph), 7.48-7.44 (m, 2H, 4-CH/6-CH), 7.41-7.36 (m, 3H, *m*-Ph/*p*-Ph), 7.33-7.29 (m, 1H, 2'-NCH=CH), 7.17-7.11 (m, 2H, 5-CH/7-CH), 7.06 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz, 2'-NCH=CH), 5.70 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 7*a*'-CH), 4.56 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 7'-CH), 3.22 (s, 3H, 1-NCH₃).

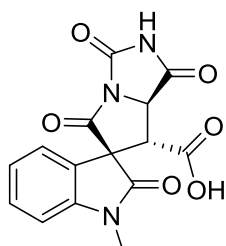
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 170.3$ (1C, 2-C=O), 168.5 (1C, 1'-C=O), 168.0 (1C, 5'-C=O), 166.5 (1C, 7'-CHC=O), 148.7 (1C, 3'-C=O), 143.9 (1C, 7*a*-C), 134.9 (1C, 2'-NCH=CHC), 130.4 (1C, 6-CH), 128.9 (2C, *m*-Ph), 128.0 (1C, 2'-NCH=CHC), 126.2 (2C, *o*-Ph), 123.8 (1C, 3*a*-C), 123.4 (1C, 4-CH), 122.7 (1C, 5-CH), 121.5 (1C, *p*-Ph), 117.7 (1C, 2'-NCH=CHC), 109.5 (1C, 7-CH), 63.4 (1C, 3-C), 57.7 (1C, 7*a*'-CH), 47.9 (1C, 7'-CH), 26.7 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3430$ (w, br), 2925 (w), 2498 (w, br), 1819 (w), 1760 (s), 1707 (s), 1608 (m), 1493 (w), 1471 (w), 1376 (m), 1230 (s), 1155 (m), 1091 (w), 1021 (m), 949 (s), 815 (m), 749 (s), 687 (m), 637 (w), 538 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 265 (3.65), 209 (4.01).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₁₇N₃O₆Na [M+Na]⁺: 454.10096;
gef.: 454.10118 ($\Delta = 0.5$ ppm).

(3*R*,7'*R*,7*a*'*R*)-1-Methyl-1',2,3',5'-tetraoxo-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carbonsäure (202)



Der TMSE-Ester **190** (2.32 g, 5.42 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (50 ml) unter Argon vorgelegt. Bei 0 °C wurde BBr₃-Lösung (1 M in DCM, 6.5 ml, 6.50 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 50 ml) zugegeben und mit DCM (4x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeCN wurde die Carbonsäure **202** (1.550 g, 4.71 mmol, 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 132 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -140.4$ ($c = 1.0$ in MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12.98$ (s(br), 1H, COOH), 11.65 (s, 1H, 2'-NH), 7.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 4-CH), 7.42 (ddd, $J = 7.9/7.9/1.1$ Hz, 1H, 6-CH), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7-CH), 7.04 (dd, $J = 7.6/7.6$ Hz, 1H, 5-CH), 5.33 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 7a'-CH), 4.40 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 7'-CH), 3.20 (s, 3H, 1-NCH₃).

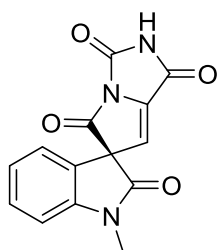
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 171.3$ (1C, 5'-C=O), 170.6 (1C, 2-C=O), 168.0 (1C, 1'-C=O), 166.6 (1C, 7'-CHC=O), 150.8 (1C, 3'-C=O), 144.0 (1C, 7a-C), 130.2 (1C, 6-CH), 123.9 (1C, 3a-C), 123.5 (1C, 4-CH), 122.7 (1C, 5-CH), 109.4 (1C, 7-CH), 63.8 (1C, 3-C), 59.4 (1C, 7a'-CH), 48.0 (1C, 7'-CH), 26.7 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3242$ (w, br), 3065 (w), 2971 (w), 2930 (w), 2325 (w), 2116 (w), 1823 (w), 1761 (m), 1711 (s), 1608 (m), 1494 (w), 1479 (w), 1422 (w), 1342 (m), 1222 (m), 1162 (m), 1091 (w), 1038 (w), 945 (w), 817 (w), 749 (m), 680 (m), 627 (w), 597 (w), 553 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 290 (2.99), 253 (3.73), 211 (4.40).

HRMS (ESI): ber. für C₁₅H₁₁N₃O₆Na [M+Na]⁺: 352.05401;
gef.: 352.05399 ($\Delta = 0.6$ ppm).

(R)-1-Methyl-1'H,5'H-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-c]imidazol]-1',2,3',5'(2'H)-tetraon (203)



Unter Argon wurden die Carbonsäure **202** (50 mg, 0.15 mmol, 1 Äquiv.) und DMF (1 μl , 0.02 mmol, 0.1 Äquiv.) in MeCN (1 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde Oxalylchlorid (39 μl , 0.46 mmol, 3 Äquiv.) zugegeben und 10 min gerührt. Dann wurde 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in MeCN (0.5 ml) gelöst und mit DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äquiv.), sowie mit BrCCl₃ (1.5 ml) unter Lichtausschluss versetzt. Bei 0 °C wurde Natriumpyrithion (27 mg, 0.18 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung für 1 h im Rayonet-Reaktor (370 nm) bestrahlt. Es wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CHCl₃/MeOH 30:1) wurde Alkylidenhydantoin **203** (16 mg, 0.06 mmol, 37%) als gelblicher Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: $R_f = 0.22$.

Schmelzpunkt: 140 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -41.6$ ($c = 1.5$ in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.18 (s, 1H, 2'-NH), 7.44 (ddd, J = 7.9/7.9/1.9 Hz, 1H, 6-CH), 7.16-7.11 (m, 1H, 4-CH/5-CH), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 6.18 (s, 1H, 7'-CH), 3.29 (s, 3H, 1-NCH₃).

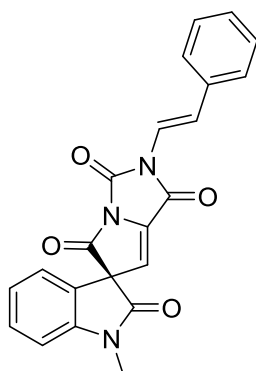
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (1C, 2-C=O), 164.4 (1C, 5'-C=O), 155.9 (1C, 1'-C=O), 145.3 (1C, 3'-C=O), 144.8 (1C, 7a-C), 137.4 (1C, 7a'-C), 131.2 (1C, 6-CH), 124.7 (1C, 4-CH), 124.1 (1C, 5-CH), 123.5 (1C, 3a-C), 112.9 (1C, 7'-CH), 109.7 (1C, 7-CH), 70.0 (1C, 3-C), 27.5 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3526 (w, br), 3109 (w), 2928 (w), 2733 (w), 1816 (m), 1702 (s), 1607 (m), 1492 (w), 1469 (m), 1422 (w), 1325 (s), 1287 (m), 1165 (w), 1123 (m), 1087 (m), 1012 (w), 985 (w), 873 (w), 798 (w), 746 (m), 687 (m), 640 (m), 539 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 250 (4.04), 213 (4.22).

HRMS (ESI): ber. für C₁₄H₉N₃O₄Na [M+Na]⁺: 306.04853;
gef.: 306.04872 (Δ = 0.6 ppm).

(*R,E*)-1-Methyl-2'-styryl-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-1',2,3',5'(2'*H*)-tetraon (204**)**



Unter Argon wurden das tetracyclische Hydantoin **203** (156 mg, 0.55 mmol, 1 Äquiv.), Kalium-(*E*)-styryltrifluorborat (**154**, 231 mg, 1.10 mmol, 2 Äquiv.), Cu(OAc)₂ (100 mg, 0.55 mmol, 1 Äquiv.) und gemörstertes Molekularsieb (3 Å, 430 mg) in DCM/DMSO (1:1, 5 ml) vorgelegt. Die Argon-Atmosphäre wurde durch Sauerstoff ersetzt und 23 h bei 45 °C mit Sauerstoffballon gerührt. Dann wurde HCl (1 M, 30 ml) zugegeben und mit DCM (3x 30 ml) extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1→2:1) wurde das Styrylhydantoin **204** (60 mg, 0.16 mmol, 28%) als orangefarbener Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:1]: R_f = 0.56.

Schmelzpunkt: >160 °C (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20}$ = -21.0 (c = 1.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J = 15.7 Hz, 1H, 2'-NCH=CH), 7.48-7.42 (m, 3H, 6-CH/*o*-Ph), 7.40-7.36 (m, 2H, *m*-Ph), 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H, 2'-NCH=CH), 7.15-7.13 (m, 2H, 4-CH/5-CH), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 7-CH), 6.27 (s, 1H, 7'-CH), 3.30 (s, 3H, 1-NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.4 (1C, 2-C=O), 163.8 (1C, 5'-C=O), 154.1 (1C, 1'-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 140.0 (1C, 3'-C=O), 135.2 (1C, 7a'-C), 134.7 (1C, 2'-NCH=CHC), 131.1 (1C, 6-CH), 128.9 (2C, *m*-Ph), 128.5 (1C, *p*-Ph), 126.6 (2C, *o*-Ph), 124.5 (1C, 4-CH), 123.9 (1C,

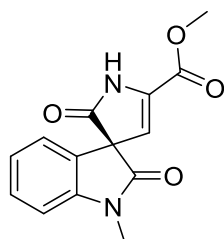
5-CH), 123.3 (2C, 3a-C/2'-NCH=CH), 116.6 (1C, 2'-NCH=CH), 113.3 (1C, 7'-CH), 109.6 (1C, 7-CH), 69.7 (1C, 3-C), 27.3 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3361 (w), 3110 (w), 2956 (w), 2927 (w), 2324 (w), 1705 (s), 1662 (m), 1605 (m), 1522 (m), 1490 (m), 1470 (m), 1364 (m), 1343 (m), 1282 (w), 1206 (m), 1122 (m), 1085 (m), 1022 (w), 946 (m), 891 (w), 863 (w), 835 (w), 792 (w), 751 (s), 691 (m), 657 (w), 592 (w), 537 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 270 (4.23), 210 (4.37).

HRMS (ESI): ber. für C₂₃H₁₉N₃O₅Na [M+Na+MeOH]⁺: 440.12169;
gef.: 440.12185 (Δ = 0.4 ppm).

Verunreinigung: Methyl-(S)-1-methyl-2,2'-dioxo-1',2'-dihydrospiro[indolin-3,3'-pyrrol]-5'-carboxylat (205)

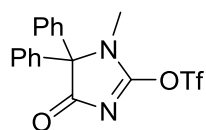


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.48 (m, 1H, 4-CH), 7.42-7.40 (m, 1H, 6-CH), 7.15-7.14 (m, 1H, 5-C), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 7-CH), 5.89 (s, 1H, 4'-CH), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (s, 3H, 1-NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (1C, 2-C=O), 167.2 (1C, 5'-CC=O), 161.2 (1C, 2'-C=O), 143.0 (1C, 7a-C), 135.5 (1C, 5'-C), 130.1 (1C, 6-CH), 127.6 (1C, 3a-C), 124.0 (1C, 4-CH), 123.8 (1C, 5-CH), 109.9 (1C, 7-CH), 104.9 (1C, 4'-CH), 59.0 (1C, 3-C), 54.0 (1C, OCH₃), 27.0 (1C, 1-NCH₃).

HRMS (ESI): ber. für C₁₄H₁₂N₂O₄Na [M+Na]⁺: 295.06893;
gef.: 295.06902 (Δ = 0.3 ppm).

1-Methyl-4-oxo-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yltrifluormethansulfonat (213)



Das monomethylierte Hydantoin **212** (0.10 g, 0.38 mmol, 1 Äquiv.) und NEt₃ (70 μ l, 0.49 mmol, 1.3 Äquiv.) wurden in DCM (10 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde Tf₂O (0.13 ml, 0.76 mmol, 2 Äquiv.) zugetropft und 30 min bei 0 °C gerührt. Es wurden NaH (60%ig in Mineralöl, 15 mg, 0.38 mmol, 1 Äquiv.) und PhNTf₂ (0.14 g, 0.38 mmol, 1 Äquiv.) zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde DMAP (10 mg, 0.08 mmol, 0.2 Äquiv.) zugegeben und 3 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O (20 ml) wurde mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung (ges., 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 8:1) wurde das Imidazolinon **213** (15 mg, 0.04 mmol, 10%) als farbloses erstarrtes Öl erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:1]: R_f = 0.82.

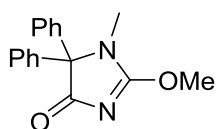
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45-7.43 (m, 6 H, *m*-Ph/*p*-Ph), 7.28-7.24 (m, 4 H, *o*-Ph), 2.83 (s, 3 H, NCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.6 (1C, 4-C=O), 148.0 (1C, 2-C), 134.4 (2C, Ph-C_q), 129.9 (2C, *p*-Ph), 129.3 (4C, *m*-Ph), 128.1 (4C, *o*-Ph), 119.1 (1C, J_{FC} = 324.8 Hz, CF_3), 75.1 (1C, 5-C), 27.6 (1C, NCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3076 (w), 3036 (w), 2923 (w), 2854 (w), 1815 (m), 1772 (s), 1449 (w), 1428 (m), 1370 (m), 1216 (s), 1129 (s), 1036 (s), 947 (m), 813 (m), 794 (m), 765 (m), 730 (m), 691 (s), 602 (s), 576 (s).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 421.04403;
gef.: 421.04426 (Δ = 0.5 ppm).

2-Methoxy-1-methyl-5,5-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazol-4-on (214)



Das monomethylierte Hydantoin **212** (0.10 g, 0.38 mmol, 1 Äquiv.) wurde in DCM (10 ml) vorgelegt. Anschließend wurde bei 0 °C Me_3OBF_4 (64 mg, 0.43 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Es wurde H_2O (20 ml) zugegeben und mit DCM (3x 10 ml) extrahiert. Die organische

Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 1:1→1:2) wurde das Imidazolinon **214** (24 mg, 0.09 mmol, 24%) als farbloses erstarrtes Öl erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:1]: R_f = 0.26.

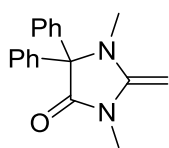
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40-7.33 (m, 6 H, *m*-Ph/*p*-Ph), 7.27-7.24 (m, 4 H, *o*-Ph), 4.22 (s, 3 H, OCH_3), 2.85 (s, 3 H, NCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 187.3 (1C, 4-C=O), 175.0 (1C, 2-C), 137.1 (2C, Ph-C_q), 128.7 (4C, *m*-Ph), 128.4 (2C, *p*-Ph), 128.1 (4C, *o*-Ph), 79.9 (1C, 5-C), 58.9 (1C, OCH_3), 27.6 (1C, NCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3056 (w), 2949 (w), 2872 (w), 1714 (s), 1561 (s), 1498 (s), 1447 (m), 1395 (s), 1257 (m), 1204 (m), 1178 (m), 1080 (m), 1031 (m), 998 (s), 964 (m), 964 (m), 931 (m), 909 (m), 774 (s), 751 (m), 711 (s), 625 (m), 601 (s).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 303.11040;
gef.: 303.11053 (Δ = 0.4 ppm).

1,3-Dimethyl-2-methylen-5,5-diphenylimidazolidin-4-on (216)



Das dimethylierte Hydantoin **215** (0.10 g, 0.36 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (10 ml) vorgelegt und MeMgCl (3 M in THF, 0.48 ml, 4 Äquiv.) bei RT zugetropft. Dann wurde 3 h bei 60 °C gerührt und anschließend TFA (0.11 ml, 1.44 mmol, 4 Äquiv) sowie MeOH (10 ml) zugegeben. Es wurde weitere 1.5 h

bei RT gerührt. Nach Zugabe von H_2O (20 ml) wurde mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$

20:1) wurde das Methylenhydantoin **216** (22 mg, 0.08 mmol, 22%) als farbloses erstarrtes Öl erhalten.

DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH 10:1]: $R_f = 0.83$.

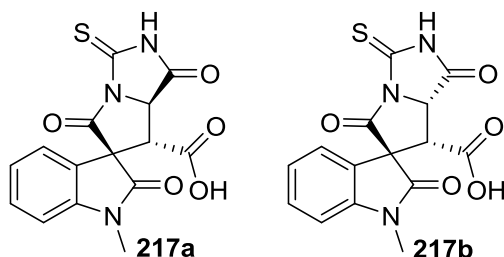
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.34$ – 7.16 (m, 10 H, o-Ph/*m*-Ph/*p*-Ph), 4.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH₂), 3.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH₂), 2.98 (s, 3 H, 3-NCH₃), 2.58 (s, 3 H, 1-NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.7$ (1C, 2-C), 151.7 (1C, 4-C=O), 140.5 (2C, Ph-C_q), 128.3 (6C, *m*-Ph/*p*-Ph), 127.9 (4C, o-Ph), 72.6 (1C, 5-C), 27.1 (1C, 3-NCH₃), 26.4 (1C, 3-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3063$ (w), 2948 (w), 1767 (m), 1708 (s), 1661 (s), 1602 (w), 1479 (s), 1444 (s), 1413 (m), 1388 (s), 1363 (s), 1214 (m), 1214 (w), 1143 (w), 1101 (w), 1068 (m), 1015 (m), 914 (w), 868 (w), 765 (m), 731 (s), 702 (s), 675 (m), 654 (m), 602 (m), 561 (m).

HRMS (ESI): ber. für C₁₈H₁₈N₂ONa [M+Na]⁺: 301.13113;
gef.: 301.13121 ($\Delta = 0.3$ ppm).

(3*R*,7'*R*,7*a*'*R*)-1-Methyl-1',2,5'-trioxo-3'-thioxo-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro-[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carbonsäure (217a**) und (3*R*,7'*R*,7*a*'*S*)-1-methyl-1',2,5'-trioxo-3'-thioxo-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carbonsäure (**217b**)**



Unter Argon wurden die TMSE-Ester **191a** und **191b** (149 mg, 0.33 mmol, 1 Äquiv.) in DCM (3 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurde BBr₃-Lösung (1 M in DCM, 0.40 ml, 0.40 mmol, 1.2 Äquiv.) zugetropft und 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde HCl (1 M, 10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Die Carbonsäuren **217a** und **217b** (114 mg, 0.33 mmol, 99%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten (Epimerengemisch 1:1).

DC [RP-18 Kieselgel, H₂O/MeOH 1:1]: $R_f = 0.80/0.68$.

217a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.32$ (s(br), 1H, COOH), 12.79 (s(br), 1H, 2'-NH), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4-CH), 7.43 (ddd, $J = 7.9/7.9/1.1$ Hz, 1H, 6-CH), 7.17–7.05 (m, 2H, 5-CH/7-CH), 5.78 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 7*a*'-CH), 4.48 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, 7'-CH), 3.21 (s, 3H, 1-NCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.9$ (1C, 3'-C=S), 171.5 (1C, 5'-C=O), 170.6 (1C, 2-C=O), 167.8 (1C, 7'-CHC=O), 165.5 (1C, 1'-C=O), 144.0 (1C, 7*a*-C), 130.3 (1C, 6-CH), 124.0 (1C, 3*a*-C), 123.6 (1C, 4-CH), 123.0 (1C, 5-CH), 109.6 (1C, 7-CH), 64.1 (1C, 3-C), 61.5 (1C, 7*a*'-CH), 47.4 (1C, 7'-CH), 26.7 (1C, 1-NCH₃).

217b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 13.32 (s(br), 1H, COOH), 12.88 (s(br), 1H, 2'-NH), 7.47 (ddd, J = 7.8/7.8/1.3 Hz, 1H, 6-CH), 7.17-7.05 (m, 3H, 4-CH/5-CH/7-CH), 5.64 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 7a'-CH), 3.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 7'-CH), 3.19 (s, 3H, 1-NCH₃).

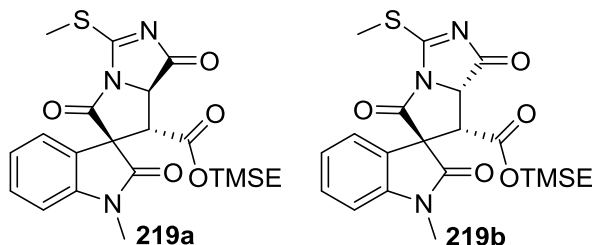
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 179.3 (1C, 3'-C=S), 172.6 (1C, 5'-C=O), 170.8 (1C, 2-C=O), 170.1 (1C, 7'-CHC=O), 166.2 (1C, 1'-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 130.6 (1C, 6-CH), 125.0 (1C, 4-CH), 122.7 (1C, 5-CH), 122.4 (1C, 3a-C), 109.5 (1C, 7-CH), 63.8 (1C, 3-C), 62.2 (1C, 7a'-CH), 48.6 (1C, 7'-CH), 26.7 (1C, 1-NCH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414 (w, br), 2933 (w, br), 1820 (w), 1754 (s), 1705 (s), 1608 (m), 1468 (m), 1339 (w), 1216 (s), 1152 (m), 1092 (w), 1021 (m), 972 (s), 819 (m), 754 (s), 682 (w), 638 (w), 540 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 280 (3.71), 253 (3.85), 235 (3.92), 208 (4.33).

HRMS (ESI): ber. für C₁₅H₁₁N₃O₅SNa [M+Na]⁺: 368.03116;
gef.: 368.03130 (Δ = 0.4 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*R*)-1-methyl-3'-(methylthio)-1',2,5'-trioxo-7',7a'-dihydro-1*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (219a) und 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*S*)-1-methyl-3'-(methylthio)-1',2,5'-trioxo-7',7a'-dihydro-1*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (219b)



Unter Argon wurden die Thiohydantoin **191a** und **191b** (0.50 g, 1.12 mmol, 1 Äquiv.) mit DIPEA (0.39 ml, 2.25 mmol, 2 Äquiv.) in MeCN (25 ml) vorgelegt und dann MeI (0.14 ml, 2.25 mmol, 2 Äquiv.) zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde NH₄Cl-Lösung (ges., 50 ml) zugegeben und mit

EtOAc (3x 50 ml) extrahiert. Es wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1→2:1→1:1) wurden die methylierten Thiohydantoin **219a** und **219b** (235 mg, 0.51 mmol, 46%) als farbloser Feststoff erhalten (Epimerengemisch 1.2:1).

DC [Kieselgel, PE/EtOAc, 1:1]: R_f = 0.47/0.51.

Schmelzpunkt: 103 °C.

219a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (ddd, J = 7.8/7.8/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.25 (dd, J = 7.5/0.8 Hz, 1H, 4-CH), 7.11-7.07 (m, 1H, 5-CH), 6.92-6.90 (m, 1H, 7-CH), 5.40 (d, J = 10.1 Hz, 1H, 7a'-CH), 4.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H, 7'-CH), 3.90-3.78 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.29 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.72 (s, 3H, SCH₃), 0.43 (ddd, J = 13.4/12.0/6.0 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.29 (ddd, J = 13.4/12.0/5.8 Hz, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 184.1 (1C, 3'-CS), 182.6 (1C, 1'-C=O), 171.0 (1C, 2-C=O), 166.2 (1C, 7'-CHC=O), 165.8 (1C, 5'-C=O), 144.4 (1C, 7a-C), 130.7 (1C, 6-CH), 123.7 (2C, 4-CH/5-CH), 123.5 (1C, 3a-C), 109.1 (1C, 7-CH), 65.3 (1C, 3-C), 64.4 (1C, OCH₂CH₂Si), 62.0 (1C, 7a'-CH), 49.0 (1C, 7'-CH), 27.0 (1C, 1-NCH₃), 17.1 (1C, OCH₂CH₂Si), 15.3 (1C, SCH₃), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

219b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (ddd, J = 7.9/6.7/2.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.11-7.07 (m, 2H, 4-CH/5-CH), 6.92-6.90 (m, 1H, 7-CH), 5.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 7a'-CH), 4.26-4.11 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 7'-CH), 3.25 (s, 3H, 1-NCH₃), 2.70 (s, 3H, SCH₃), 0.95-0.81 (ddd, 2H, OCH₂CH₂Si), -0.01 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

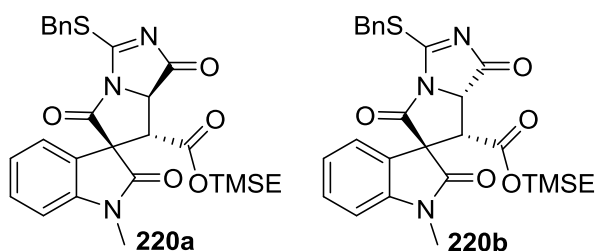
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 183.8 (1C, 3'-CS), 183.7 (1C, 1'-C=O), 171.2 (1C, 2-C=O), 168.8 (1C, 7'-CHC=O), 165.8 (1C, 5'-C=O), 144.4 (1C, 7a-C), 130.9 (1C, 6-CH), 125.8 (1C, 4-CH), 123.3 (1C, 5-CH), 122.0 (1C, 3a-C), 109.1 (1C, 7-CH), 65.4 (1C, 3-C), 64.9 (1C, OCH₂CH₂Si), 63.1 (1C, 7a'-CH), 50.6 (1C, 7'-CH), 27.0 (1C, 1-NCH₃), 17.2 (1C, OCH₂CH₂Si), 15.1 (1C, SCH₃), -1.7 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3258 (w), 2953 (w), 2898 (w), 1825 (w), 1712 (s), 1609 (m), 1494 (w), 1470 (m), 1421 (w), 1374 (w), 1347 (m), 1246 (m), 1220 (m), 1175 (m), 1131 (w), 1091 (w), 1059 (w), 988 (w), 935 (w), 858 (m), 835 (s), 751 (m), 687 (w), 608 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 289 (3.21), 249 (3.88), 209 (4.48).

HRMS (ESI): ber. für C₂₁H₂₅N₃O₅SSiNa [M+Na]⁺: 492.11779;
gef.: 492.11764 (Δ = 0.3 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*R*)-3'-(benzylthio)-1-methyl-1',2,5'-trioxo-7',7a'-dihydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (220a) und 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7a'*S*)-3'-(benzylthio)-1-methyl-1',2,5'-trioxo-7',7a'-dihydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (220b)



Unter Argon wurden die Thiohydantoine **191a** und **191b** (50 mg, 0.11 mmol, 1 Äquiv.) in MeCN (0.5 ml) vorgelegt. Anschließend bei 0 °C DIPEA (23 μ l, 0.13 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 5 min bei dieser Temperatur weiter gerührt. Dann wurde TMSCl (17 μ l, 0.13 mmol, 1.2 Äquiv.) zugegeben und 2 h

bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde DIPEA (76 μ l, 0.44 mmol, 4 Äquiv.) und Benzylbromid (27 μ l, 0.22 mmol, 2 Äquiv.) zugegeben und weitere 3 h bei RT gerührt. Danach wurde mit H₂O (10 ml) aufgearbeitet, mit DCM (3x 10 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 4:1→3:1) wurden die Benzylthiohydantoine **220a** und **220b** (47 mg, 0.088 mmol, 78%) als gelblicher Feststoff erhalten (Epimerengemisch 1:1.2).

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 3:1]: $R_f = 0.35/0.28$.

Schmelzpunkt: 95-100 °C.

220a:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.44$ -7.39 (m, 2H, *o*-Ph), 7.38-7.31 (m, 4H, *m*-Ph/*p*-Ph/6-CH), 7.23 (dd, $J = 7.6/0.8$ Hz, 1H, 4-CH), 7.10-7.06 (m, 1H, 5-CH), 6.90-6.88 (m, 1H, 7-CH), 5.38 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, 7a'-CH), 4.60 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH₂Ph), 4.47 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH₂Ph), 4.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 7'-CH), 3.89-3.78 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.28 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.45-0.26 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 182.8$ (1C, 3'-CS), 182.7 (1C, 1'-C=O), 170.9 (1C, 2-C=O), 166.2 (1C, 7'-CHC=O), 165.6 (1C, 5'-C=O), 144.4 (1C, 7a-C), 134.2 (1C, SCH₂C), 130.7 (1C, 6-CH), 129.4 (2C, *o*-Ph), 128.6 (2C, *m*-Ph), 128.3 (1C, *p*-Ph), 123.6 (1C, 4-CH), 123.5 (1C, 3a-C), 123.3 (1C, 5-CH), 109.1 (1C, 7-CH), 65.3 (1C, 3-C), 64.4 (1C, OCH₂CH₂Si), 61.8 (1C, 7a'-CH), 48.9 (1C, 7'-CH), 37.4 (1C, SCH₂), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 17.0 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

220b:

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.44$ -7.39 (m, 3H, *o*-Ph/6-CH), 7.38-7.31 (m, 3H, *m*-Ph/*p*-Ph), 7.10-7.06 (m, 2H, 4-CH/5-CH), 6.90-6.88 (m, 1H, 7-CH), 5.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 7a'-CH), 4.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH₂Ph), 4.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, SCH₂Ph), 4.26-4.14 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.73 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, 7'-CH), 3.23 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.95-0.83 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 0.00 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

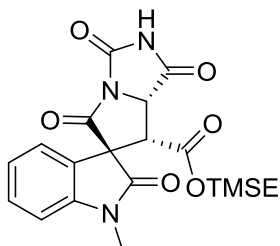
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 183.8$ (1C, 1'-C=O), 183.0 (1C, 3'-CS), 171.1 (1C, 2-C=O), 168.7 (1C, 7'-CHC=O), 165.7 (1C, 5'-C=O), 144.3 (1C, 7a-C), 134.5 (1C, SCH₂C), 130.9 (1C, 6-CH), 129.4 (2C, *o*-Ph), 129.0 (2C, *m*-Ph), 128.3 (1C, *p*-Ph), 125.8 (1C, 4-CH), 123.7 (1C, 5-CH), 122.0 (1C, 3a-C), 109.2 (1C, 7-CH), 65.4 (1C, 3-C), 64.9 (1C, OCH₂CH₂Si), 62.9 (1C, 7a'-CH), 50.6 (1C, 7'-CH), 37.0 (1C, SCH₂), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 17.2 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.6 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3255$ (w, br), 2953 (w), 2897 (w), 1824 (w), 1709 (s), 1609 (s), 1494 (w), 1470 (m), 1420 (w), 1374 (w), 1246 (m), 1175 (m), 1091 (w), 1061 (w), 986 (w), 858 (m), 835 (s), 750 (m), 692 (m), 609 (m), 539 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 289 (3.26), 250 (3.94), 210 (4.50).

HRMS (ESI): ber. für C₂₇H₂₉N₃O₅SSiNa [M+Na]⁺: 558.14894;
gef.: 558.14913 ($\Delta = 0.3$ ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,7'*R*,7*a*'*S*)-1-methyl-1',2,3',5'-tetraoxo-2',3',7',7*a*'-tetrahydro-1'*H*,5'*H*-spiro[indolin-3,6'-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol]-7'-carboxylat (223**)**



In EtOH (0.25 ml) wurden $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (11 mg, 9 μmol , 0.2 Äquiv.) und H_2O_2 -Lösung (30%ig in H_2O , 0.14 ml, 1.32 mmol, 30 Äquiv.) vorgelegt. Die methylierten Thiohydantoine **119a** und **119b** (20 mg, 44 μmol , 1 Äquiv.) wurden in EtOH (0.5 ml) bei 0 °C zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Dann wurde NaHCO_3 -Lösung (ges., 10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1) wurden die Hydantoine **190** (6 mg, 14 μmol , 32%) und **223** (8 mg, 18.6 μmol , 42%) als farblose Feststoffe erhalten.

DC [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1]: $R_f = 0.19$.

$[\alpha]_D^{20} = 112.4$ ($c = 1.0$ in MeOH).

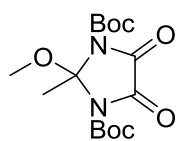
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (s, 1H, 2'-NH), 7.43 (ddd, $J = 7.7/7.7/1.4$ Hz, 1H, 6-CH), 7.10 (ddd, $J = 7.6/7.6/1.0$ Hz, 1H, 5-CH), 7.04 (ddd, $J = 7.6/1.5/0.5$ Hz, 1H, 4-CH), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 5.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 7*a*'-CH), 4.29-4.12 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.71 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 7'-CH), 3.24 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.94-0.78 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.01 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.1$ (1C, 2-C=O), 169.9 (1C, 5'-C=O), 168.9 (1C, 7'-CHC=O), 166.1 (1C, 1'-C=O), 149.5 (1C, 3'-C=O), 144.6 (1C, 7*a*-C), 131.0 (1C, 6-CH), 125.6 (1C, 4-CH), 123.7 (1C, 5-CH), 122.0 (1C, 3*a*-C), 109.3 (1C, 7-CH), 65.1 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 63.8 (1C, 3-C), 60.2 (1C, 7*a*'-CH), 50.1 (1C, 7'-CH), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 17.2 (1C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -1.7 (3C, $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3266$ (w, br), 2955 (w), 2903 (w), 1824 (m), 1762 (s), 1707 (s), 1613 (m), 1495 (w), 1471 (m), 1325 (m), 1218 (m), 1179 (m), 1098 (w), 1060 (w), 986 (w), 930 (w), 836 (s), 749 (s), 697 (m), 657 (m), 607 (w), 541 (m).

UV (MeOH): λ_{max} (log ϵ) = 220 (3.83).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 452.12483;
gef.: 452.12492 ($\Delta = 0.2$ ppm).

Di-*tert*-butyl-2-methoxy-2-methyl-4,5-dioximidazolidin-1,3-dicarboxylat (226)

Unter Argon wurde das Imidazolidindion **225** (100 mg, 0.69 mmol, 1 Äquiv.) in THF (5 ml) vorgelegt. Nachdem Boc_2O (454 mg, 2.08 mmol, 3 Äquiv.), DMAP (8 mg, 0.07 mmol, 0.1 Äquiv.) und DIPEA (0.30 ml, 1.74 mmol, 2.5 Äquiv.) zugegeben wurden, wurde 2 h bei RT gerührt. Dann wurde H_2O (20 ml) zugegeben und mit DCM (3x 20 ml) extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EA 3:1) wurde das Di-Boc-Imidazolidindion **226** (118 mg, 0.34 mmol, 49%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EA 3:1]: $R_f = 0.41$.

Schmelzpunkt: 124 °C.

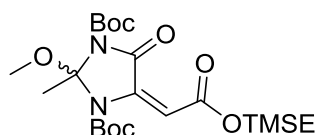
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.18$ (s, 3H, OCH_3), 2.19 (s, 3H, CCH_3), 1.59 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.3$ (2C, NC=O), 146.8 (2C, NC=OO), 99.3 (1C, CCH_3), 86.0 (2C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.7 (1C, OCH_3), 27.9 (6C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.2 (1C, CCH_3).

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2983$ (w), 1809 (m), 1785 (m), 1743 (s), 1459 (w), 1362 (s), 1275 (s), 1248 (s), 1201 (w), 1139 (s), 1084 (m), 1058 (m), 1016 (m), 932 (w), 898 (w), 844 (s), 806 (m), 758 (m), 588 (w).

UV (MeOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 216 (4.03).

HRMS (ESI): ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.14757;
gef.: 367.14773 ($\Delta = 0.4$ ppm).

Di-*tert*-butyl-(*E*)-2-methoxy-2-methyl-4-oxo-5-(2-oxo-2-(trimethylsilyl)ethoxy)-ethyliden)imidazolidin-1,3-dicarboxylat (231)

Das Phosphoniumbromid **230** (80 mg, 0.16 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde in DCM (0.75 ml) vorgelegt und NaOH-Lösung (4%ig in H_2O , 0.34 ml, 0.35 mol, 2.2 Äquiv.) langsam zugetropft. Dann wurde 30 min bei RT gerührt, DCM (5 ml) zugegeben, mit NaCl-Lösung (ges., 5 ml) gewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Di-Boc-Imidazolidindion **226** (50 mg, 0.15 mmol, 1 Äquiv.) wurde in Toluol (0.75 ml) vorgelegt und das rohe Ylid in Toluol (0.25 ml) zugetropft. Nach 3 h Erhitzen unter Rückfluss wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 10:1) lieferte das Alkylidenimidazolidinon **231** (34 mg, 0.07 mmol, 44%) als farblosen Feststoff.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 3:1]: $R_f = 0.60$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.78$ (s, 1H, $\text{C}=\text{CHC}=\text{O}$), 4.36-4.32 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.12 (s, 3H, OCH_3), 2.10 (s, 3H, CCH_3), 1.57-1.54 (m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11-1.06 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.05 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

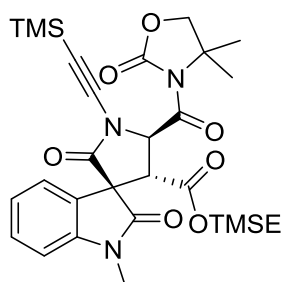
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (1C, (C=O)C=CHC=O), 157.5 (1C, (C=O)C=CHC=O), 149.5 (1C, (C=O)N(C=O)O), 147.5 (1C, (CH=C)N(C=O)O), 130.9 (1C, (CH=C)N(C=O)O), 108.4 (1C, (CH=C)N(C=O)O), 101.7 (1C, CCH₃), 84.9 (1C, (CH=C)N(C=O)OC(CH₃)₃), 84.0 (1C, (C=O)N(C=O)OC(CH₃)₃), 63.7 (1C, OCH₂CH₂Si), 49.3 (1C, OCH₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 27.9 (3C, C(CH₃)₃), 25.0 (1C, CCH₃), 17.1 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.5 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3095 (w), 2981 (w), 2953 (w), 2901 (w), 1758 (m), 1719 (s), 1660 (w), 1482 (w), 1456 (w), 1396 (s), 1372 (m), 1280 (s), 1250 (s), 1192 (w), 1146 (s), 1083 (m), 1062 (m), 1034 (m), 971 (m), 939 (m), 864 (m), 835 (s), 762 (m), 690 (m), 650 (m), 613 (w), 572 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 269 (3.82).

HRMS (ESI): ber. für C₂₂H₃₈N₂O₈SiNa [M+Na]⁺: 509.22896;
gef.: 509.22901 (Δ = 0.1 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((trimethylsilyl)ethynyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (242)



In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinon **149** (200 mg, 0.40 mmol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (260 mg, 0.80 mmol, 2 Äquiv.) und CuI (91 mg, 0.48 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (5 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (103 μ l, 0.96 mmol, 2.4 Äquiv.) und (Bromethinyl)-trimethylsilan (**241**, 141 mg, 0.80 mmol, 2 Äquiv.) in THF (3 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h in der Mikrowelle (75 °C, 200 W) bestrahlt, über eine Filtersäule (Kieselgel, EtOAc) filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1→1:2) wurde das Inamid **242** (46 mg, 0.077 mmol, 19% (32% brsm.)) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 1:2]: R_f = 0.68.

Schmelzpunkt: 78-81 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.9 (c = 2.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (ddd, J = 7.8/7.8/1.2 Hz, 1H, 6-CH), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4-CH), 7.03 (ddd, J = 7.6/7.6/0.7 Hz, 1H, 5-CH), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 6.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H, 5'-CH), 4.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 4'-CH), 4.13 (s, 2H, 4''-CH₂), 3.91-3.80 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.25 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.68 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 1.67 (s, 3H, 5''-C(CH₃)₂), 0.52-0.44 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.38-0.28 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.18 (s, 9H, C \equiv CSi(CH₃)₃), -0.10 (s, 9H, CH₂Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.2 (1C, 2-C=O), 169.1 (1C, 2'-C=O), 167.9 (1C, 4'-CHC=O), 166.9 (1C, 5'-CHC=O), 153.6 (1C, 2''-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 129.9 (1C, 6-CH), 125.3 (1C, 3a-C), 123.6 (1C, 4-CH), 123.1 (1C, 5-CH), 108.7 (1C, 7-CH), 90.1 (1C, 1'-NC \equiv CSi(CH₃)₃), 77.2 (1C, 1'-NC \equiv CSi(CH₃)₃), 75.7 (1C, 4''-CH₂), 64.0 (1C, OCH₂CH₂Si),

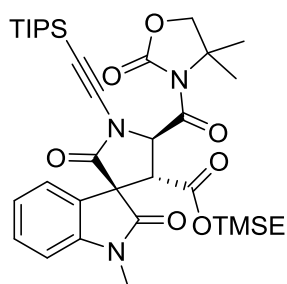
61.2 (1C, 5''-C), 60.1 (1C, 5'-CH), 57.7 (1C, 3-C), 48.0 (1C, 4'-CH), 27.0 (1C, 1-NCH₃), 24.7 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.6 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 16.9 (1C, OCH₂CH₂Si), 0.0 (3C, 1'-NC≡CSi(CH₃)₃), -1.8 (3C, CH₂Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3310 (w), 2957 (w), 2922 (w), 2852 (w), 2323 (w), 2180 (w), 2117 (w), 1715 (s), 1610 (w), 1494 (w), 1470 (w), 1374 (w), 1347 (w), 1305 (w), 1249 (m), 1176 (m), 1132 (w), 1095 (w), 1040 (m), 988 (w), 934 (w), 838 (s), 754 (m), 686 (w), 542 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 290 (2.85), 249 (3.91), 209 (4.41).

HRMS (ESI): ber. für C₂₉H₃₉N₃O₇Si₂Na [M+Na]⁺: 620.22187;
gef.: 620.22217 (Δ = 0.5 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-(4,4-dimethyl-2-oxooxazolidin-3-carbonyl)-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((triisopropylsilyl)ethynyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (244**)**



In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinon **149** (200 mg, 0.40 mmol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (260 mg, 0.80 mmol, 2 Äquiv.) und CuI (91 mg, 0.48 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (5 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (103 µl, 0.96 mmol, 2.4 Äquiv.) und (Bromethinyl)triisopropylsilan (**243**, 208 mg, 0.80 mmol, 2 Äquiv.) in THF (3 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 2 h in der Mikrowelle (75 °C, 200 W) bestrahlt.

Anschließend wurde H₂O (20 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1→2:1→1:2) wurde das Inamid **244** (75 mg, 0.11 mmol, 28% (42% brsm.)) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: R_f = 0.36.

Schmelzpunkt: 76 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -1.3 (c = 2.0 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (ddd, J = 7.8/7.8/1.2 Hz, 1H, 6-CH) 7.16 (dd, J = 7.7/0.9 Hz, 1H, 4-CH), 7.04 (ddd, J = 7.7/7.7/1.0 Hz, 1H, 5-CH), 6.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 6.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H, 5'-CH), 4.12 (s, 2H, 4''-CH₂), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 1H, 4'-CH), 3.92-3.87 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.24 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.66 (s, 6H, 5''-C(CH₃)₂), 1.06 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.56-0.48 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.42-0.34 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (1C, 2-C=O), 169.4 (1C, 2'-C=O), 168.1 (1C, 4'-CHC=O), 167.0 (1C, 5'-CHC=O), 153.7 (1C, 2''-C=O), 144.8 (1C, 7a-C), 129.9 (1C, 6-CH), 125.4 (1C, 3a-C), 123.8 (1C, 4-CH), 123.2 (1C, 5-CH), 108.7 (1C, 7-CH), 91.9 (1C, 1'-NC≡CSi(CH₃)₃), 75.8 (1C, 4''-CH₂), 73.9 (1C, 1'-NC≡CSi(CH₃)₃), 64.0 (1C, OCH₂CH₂Si),

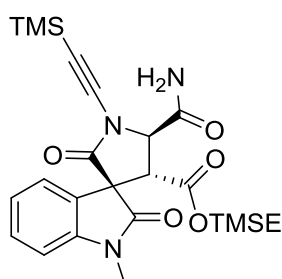
61.2 (1C, 5''-C), 60.8 (1C, 5'-CH), 57.8 (1C, 3-C), 49.4 (1C, 4'-CH), 26.9 (1C, 1-NCH₃), 24.8 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 24.4 (1C, 5''-C(CH₃)₂), 18.6 (6C, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.9 (1C, OCH₂CH₂Si), 11.2 (3C, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2902 (w), 2179 (w), 1778 (m), 1714 (s), 1610 (m), 1493 (w), 1471 (w), 1374 (w), 1345 (m), 1305 (m), 1246 (m), 1174 (s), 1132 (w), 1094 (s), 1031 (m), 985 (w), 931 (m), 837 (s), 754 (s), 706 (m), 686 (m), 573 (w), 540 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 289 (3.05), 242 (4.15), 210 (4.52).

HRMS (ESI): ber. für C₃₅H₅₁N₃O₇Si₂Na [M+Na]⁺: 704.31578;
gef.: 704.31620 (Δ = 0.6 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((trimethylsilyl)-ethynyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (240**)**



Das Inamid **242** (9 mg, 15.1 μ mol, 1 Äquiv.) wurde in THF (0.2 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Ammoniak-Lösung (25%ig in H₂O, 0.1 ml) zugegeben, 1 h bei RT gerührt und H₂O (10 ml) zugegeben. Nach Extraktion mit DCM (3x 10 ml) wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EtOAc 3:1→2:1) lieferte das Pyrrolidinoncarboxamid **240** (8 mg, 15.1 μ mol, quant.) als farblosen

Feststoff.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: R_f = 0.41.

Schmelzpunkt: 94 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.5 (c = 0.4 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (ddd, J = 7.6/7.6/1.6 Hz, 1H, 6-CH), 7.08 (dd, J = 7.5/1.5 Hz, 1H, 4-CH), 7.04 (ddd, J = 7.4/7.4/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 7-CH), 6.57 (s(br), 1H, NH₂), 5.87 (s(br), 1H, NH₂), 5.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5'-CH), 4.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 4'-CH), 3.87-3.75 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.27 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.45-0.36 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.30-0.23 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.21 (s, 9H, C≡CSi(CH₃)₃), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

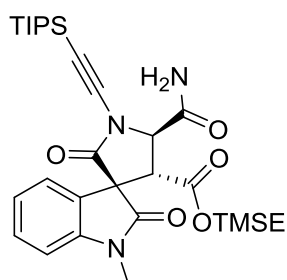
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 (1C, 2-C=O), 169.0 (1C, 2'-C=O/5'-CHC=O), 168.2 (1C, 4'-CHC=O), 144.7 (1C, 7a-C), 130.2 (1C, 6-CH), 125.1 (1C, 3a-C), 123.6 (1C, 4-CH), 123.1 (1C, 5-CH), 108.9 (1C, 7-CH), 90.1 (1C, 1'-NC≡CSi(CH₃)₃), 78.4 (1C, 1'-NC≡CSi(CH₃)₃), 64.3 (1C, OCH₂CH₂Si), 61.5 (1C, 5'-CH), 58.2.1 (1C, 3-C), 49.0 (1C, 4'-CH), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 16.8 (1C, OCH₂CH₂Si), -0.1 (3C, 1'-NC≡CSi(CH₃)₃), -1.8 (3C, CH₂Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3354 (w, br), 3187 (w), 2923 (w), 2852 (w), 2181 (w), 1710 (s), 1610 (m), 1495 (w), 1470 (w), 1421 (w), 1347 (w), 1347 (m), 1305 (w), 1233 (m), 1179 (w), 1132 (w), 1093 (w), 1045 (w), 932 (w), 837 (s), 752 (m), 688 (w), 540 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 246 (3.93).

HRMS (ESI): ber. für $C_{24}H_{33}N_3O_5Si_2Na$ $[M+Na]^+$: 522.18510;
gef.: 522.18532 (Δ = 0.4 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-5'-carbamoyl-1-methyl-2,2'-dioxo-1'-((triisopropylsilyl)ethynyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (245**)**



Das Inamid **244** (96 mg, 0.14 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (2.8 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Ammoniak-Lösung (25%ig in H_2O , 1.4 ml) zugegeben, 6 h bei RT gerührt und H_2O (10 ml) zugegeben. Nach Extraktion mit DCM (3x 10 ml) wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EtOAc 2:1) lieferte das Pyrrolidinoncarboxamid **245** (58 mg, 0.099 mmol, 70%) als gelblichen Feststoff.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: R_f = 0.47.

Schmelzpunkt: 213 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.5 (c = 0.8 in MeOH).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.33 (ddd, J = 7.6/7.6/1.4 Hz, 1H, 6-CH), 7.10 (dd, J = 7.5/1.3 Hz, 1H, 4-CH), 7.05 (ddd, J = 7.4/7.4/0.7 Hz, 1H, 5-CH), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 6.60 (s(br), 1H, NH_2), 5.90 (s(br), 1H, NH_2), 5.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5'-CH), 4.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4'-CH), 3.88-3.76 (m, 2H, OCH_2CH_2Si), 3.27 (s, 3H, 1- NCH_3), 1.08 (m, 21H, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), 0.46-0.38 (m, 1H, OCH_2CH_2Si), 0.31-0.23 (m, 1H, OCH_2CH_2Si), -0.10 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

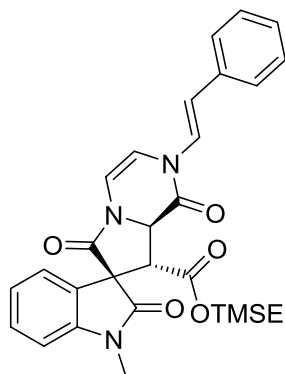
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.6 (1C, 2-C=O), 169.1 (1C, 5'-CHC=O), 169.0 (1C, 2'-C=O), 168.2 (1C, 4'-CHC=O), 144.7 (1C, 7a-C), 130.2 (1C, 6-CH), 125.1 (1C, 3a-C), 123.7 (1C, 4-CH), 123.2 (1C, 5-CH), 108.9 (1C, 7-CH), 91.7 (1C, 1'-NC \equiv CSi(CH_3) $_3$), 75.1 (1C, 1'-NC \equiv CSi(CH_3) $_3$), 64.3 (1C, OCH_2CH_2Si), 61.5 (1C, 5'-CH), 58.2 (1C, 3-C), 48.9 (1C, 4'-CH), 27.1 (1C, 1- NCH_3), 18.6 (6C, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), 16.8 (1C, OCH_2CH_2Si), 11.2 (3C, $Si(CH(CH_3)_2)_3$), -1.8 (3C, $Si(CH_3)_3$).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3425 (w), 3330 (w), 3301 (w), 3216 (w), 2949 (w), 2895 (w), 2865 (w), 2180 (w), 1748 (m), 1710 (s), 1689 (s), 1611 (m), 1495 (w), 1470 (m), 1421 (w), 1353 (m), 1293 (w), 1230 (m), 1198 (w), 1173 (m), 1131 (w), 1084 (w), 1045 (w), 1021 (w), 992 (w), 940 (m), 882 (w), 858 (m), 835 (s), 795 (w), 757 (m), 723 (w), 680 (w), 639 (m), 609 (m), 539 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 289 (3.45), 244 (4.22), 210 (4.43).

HRMS (ESI): ber. für $C_{30}H_{45}N_3O_5Si_2Na$ $[M+Na]^+$: 606.27900;
gef.: 606.27933 (Δ = 0.5 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*S*,8'*R*,8a'*R*)-1-methyl-1',2,6'-trioxo-2'-((*E*-styryl)-1',2',8',8a'-tetrahydro-6'-*H*-spiro[indolin-3,7'-pyrrol[1,2-*a*]pyrazin]-8'-carboxylat (248**)**



A.) In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das primäre Amid **240** (25 mg, 50 µmol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (33 mg, 100 µmol, 2 Äquiv.) und CuI (11 mg, 60 µmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (13 µl, 120 µmol, 2.4 Äquiv.) und (*E*)-(2-Bromvinyl)benzol (**70**, 11 mg, 60 µmol, 1.2 Äquiv.) in THF (1 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann für 2 h in der Mikrowelle (70 °C, 200 W) bestrahlt, in EtOAc (20 ml) aufgenommen und mit H₂O (3x 10 ml) und NaCl-Lösung (ges., 10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Dihydropyrazinon **248** (6 mg, 11.3 µmol, 23%) als farbloser Feststoff erhalten.

B.) Das TIPS-Alkin **245** (38 mg, 0.065 mmol, 1 Äquiv.) wurde in THF (2 ml) vorgelegt und TBAF (1 M in THF, 65 µl, 0.065 mmol, 1 Äquiv.) bei 0 °C zugegeben. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das terminale Alkin **236** (21 mg, 0.049 mmol) als farbloser Feststoff erhalten.

In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinoncarboxamid **236** (21 mg, 0.49 mmol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (32 mg, 0.098 mmol, 2 Äquiv.) und CuI (11 mg, 0.059 mmol, 1.2 Äquiv.) in THF (2 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (12 µl, 0.118 mmol, 2.4 Äquiv.) und (*E*)-(2-Bromvinyl)benzol (**70**, 11 mg, 0.059 mmol, 2 Äquiv.) in THF (1 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h in der Mikrowelle (75 °C, 200 W) bestrahlt. Anschließend wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 2:1) wurde das Dihydropyrazinon **248** (12 mg, 0.023 mmol, 35%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: $R_f = 0.32$.

$[\alpha]_D^{20} = -89.2$ ($c = 0.6$ in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.68$ (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, 2'-NCH=CHPh), 7.40-7.38 (m, 2H, *o*-Ph), 7.36-7.33 (m, 3H, *m*-Ph/6-CH), 7.27-7.25 (m, 1H, *p*-Ph), 7.08 (dd, $J = 7.7/1.1$ Hz, 1H, 4-CH), 7.04 (ddd, $J = 7.5/7.5/1.0$ Hz, 1H, 5-CH), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 7-CH), 6.63 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 2'-NCH=CH^{5'}-N), 6.45 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, 2'-NCH=CH^{5'}-N), 6.36 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, 2'-NCH=CHPh), 5.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 8a'-CH), 4.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 8'-CH), 3.85-3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.31 (s, 3H, 1-NCH₃), 0.45-0.40 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.28-0.23 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.9$ (1C, 2-C=O), 167.6 (1C, 8'-CHC=O), 165.9 (1C, 6'-C=O), 162.2 (1C, 1'-C=O), 144.7 (1C, 7a-C), 135.1 (1C, 2'-NCH=CHC), 130.0 (1C, 6-CH),

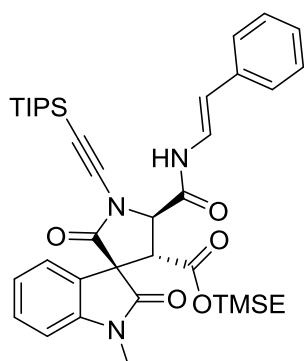
128.8 (2C, *m*-Ph), 127.6 (1C, *p*-Ph), 126.2 (2C, *o*-Ph), 125.2 (1C, 3a-C), 123.7 (1C, 4-CH), 123.0 (1C, 5-CH), 122.9 (1C, 2'-NCH=CHPh), 115.9 (1C, 2'-NCH=CHPh), 114.5 (1C, 2'-NCH=CH5'-N), 108.8 (1C, 7-CH), 108.2 (1C, 2'-NCH=CH5'-N), 63.9 (1C, OCH₂CH₂Si), 60.2 (1C, 3-C), 56.3 (1C, 8a'-CH), 48.6 (1C, 8'-CH), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 16.9 (1C, OCH₂CH₂Si), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3406 (w), 2953 (w), 1696 (s), 1609 (m), 1494 (w), 1471 (w), 1417 (m), 1373 (m), 1349 (m), 1246 (s), 1179 (m), 1132 (w), 1092 (w), 1040 (w), 989 (w), 940 (m), 832 (s), 748 (s), 691 (s), 590 (w), 566 (w), 537 (m).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 285 (4.39).

HRMS (ESI): ber. für C₂₉H₃₁N₃O₅SiNa [M+Na]⁺: 552.19252;
gef.: 552.19269 (Δ = 0.2 ppm).

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(3*R*,4'*R*,5'*R*)-1-methyl-2,2'-dioxo-5'-(((*E*)-styryl)carbamoyl)-1'-((triisopropylsilyl)ethynyl)spiro[indolin-3,3'-pyrrolidin]-4'-carboxylat (249**)**



In einem Mikrowellengefäß wurden unter Argon das Pyrrolidinon-carboxamid **245** (55 mg, 94 μ mol, 1 Äquiv.), Cs₂CO₃ (61 mg, 188 μ mol, 2 Äquiv.) und CuI (22 mg, 113 μ mol, 1.2 Äquiv.) in THF (2 ml) vorgelegt. Dann wurden DMEDA (24 μ l, 226 μ mol, 2.4 Äquiv.) und (*E*)-(2-Bromvinyl)benzol (**70**, 21 mg, 113 μ mol, 1.2 Äquiv.) in THF (2 ml) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h in der Mikrowelle (70 °C, 200 W) bestrahlt, in EtOAc (20 ml) aufgenommen und mit H₂O (3x 10 ml) und NaCl-Lösung (ges., 10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄

getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulen-chromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 3:1) wurde das Styryl-Pyrrolidinon-carboxamid **249** (18 mg, 26 μ mol, 28% (42% brsm.)) als farbloser Feststoff erhalten.

DC [Kieselgel, PE/EtOAc 2:1]: R_f = 0.42.

Schmelzpunkt: 231 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.5 (c = 0.8 in MeOH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (d(br), J = 10.5 Hz, 1H, NHCH=CHPh), 7.52 (dd, 1H, J = 15.2/10.4 Hz, NHCH=CHPh), 7.39-7.29 (m, 5H, 6-CH/*o*-Ph/*m*-Ph), 7.23-7.19 (m, 1H, *p*-Ph), 7.12 (dd, J = 7.6/1.3 Hz, 1H, 4-CH), 7.07 (ddd, J = 7.5/7.5/0.9 Hz, 1H, 5-CH), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 7-CH), 6.30 (d, 1H, J = 14.8 Hz, NHCH=CHPh), 5.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H, 5'-CH), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H, 4'-CH), 3.91-3.78 (m, 2H, OCH₂CH₂Si), 3.28 (s, 3H, 1-NCH₃), 1.07 (m, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.49-0.41 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), 0.34-0.26 (m, 1H, OCH₂CH₂Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.9 (1C, 2-C=O), 168.8 (1C, 2'-C=O), 168.2 (1C, 4'-CHC=O), 164.4 (1C, 5'-CHC=O), 144.7 (1C, 7a-C), 135.7 (1C, 1'-NCH=CHC), 130.3 (1C,

6-CH), 128.7 (2C, *m*-Ph), 127.0 (1C, *p*-Ph), 125.8 (2C, *o*-Ph), 125.0 (1C, 3a-C), 123.9 (1C, 4-CH), 123.3 (1C, 5-CH), 121.8 (1C, 1'-NCH=CHPh), 115.3 (1C, 1'-NCH=CHPh), 109.0 (1C, 7-CH), 91.4 (1C, 1'-NC≡CSi), 75.5 (1C, 1'-NC≡CSi), 64.4 (1C, OCH₂CH₂Si), 62.4 (1C, 5'-CH), 58.2 (1C, 3-C), 48.8 (1C, 4'-CH), 27.1 (1C, 1-NCH₃), 18.5 (6C, Si(CH(CH₃)₂)₃), 16.8 (1C, OCH₂CH₂Si), 11.1 (6C, Si(CH(CH₃)₂)₃), -1.8 (3C, Si(CH₃)₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3327 (w, br), 3065 (w), 2947 (w), 2864 (w), 2182 (w), 1739 (s), 1715 (s), 1654 (s), 1610 (w), 1540 (w), 1492 (w), 1467 (m), 1422 (w), 1345 (m), 1233 (m), 1179 (m), 1137 (w), 1094 (w), 1048 (w), 991 (w), 943 (m), 858 (m), 835 (s), 751 (m), 684 (s), 628 (m), 541 (w).

UV (MeOH): λ_{\max} (log ϵ) = 288 (4.39), 210 (4.57).

HRMS (ESI): ber. für C₃₈H₅₁N₃O₅Si₂Na [M+Na]⁺: 708.32595;
 gef.: 708.32618 (Δ = 0.3 ppm).

5 Anhang

5.1 Abkürzungsverzeichnis

Ade	Adenosin
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Äquiv.	Äquivalent(e)
atm	physikalische Atmosphäre
ATP	Adenosintriphosphat
brsm.	<i>based on recovered starting materials</i>
CDI	<i>N,N</i> -Carbonyldiimidazol
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin, HÜNIG-Base
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMEDA	<i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ECD	Elektronischer Circular dichroismus
EDC	3-(Ethyliminomethylidenamino)- <i>N,N</i> -dimethyl-propan-1-amin
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	<i>electron impact ionization</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESI	Elektrospray-Ionisierung
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	high-performance liquid chromatography
HR	Hochauflösung (<i>high resolution</i>)
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
IR	Infrarotspektroskopie
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
MAB	monoklonaler Antikörper
MeCN	Acetonitril
MS	Massenspektrometrie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)

NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER effect spectroscopy</i>
PE	Petrolether
Phen	1,10-Phenanthrolin
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
<i>rac</i>	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
RP	<i>reversed phase</i> (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
SAM	S-Adenosylmethionin
Schmp.	Schmelzpunkt
SES	2-Trimethylsilylethansulfonyl
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
Thio-CDI	<i>N,N</i> -Thiocarbonyldiimidazol
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Trisopropylsilyl
TLC/MS	Dünnschichtchromatographie gekoppelte Massenspektrometrie
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSE	Trimethylsilylethyl
UV/Vis	Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich
WHO	<i>World Health Organization</i>

5.2 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name Marco Monecke
Geburtsdatum 29.01.1990 in Burgwedel
Staatsangehörigkeit deutsch



AKADEMISCHE AUSBILDUNG

11/2014 – 03/2019 Experimentelle Arbeiten zur Dissertation im Arbeitskreis von Prof. Dr. Thomas Lindel, Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig – 2 Jahre FCI Stipendium
10/2012 – 09/2014 Master of Science Chemie, TU Braunschweig, Note 1,1
Masterarbeit am Institut für Organische Chemie: „Zur Synthese von Flustramin-Derivaten mit Alkin-Teilstruktur“ (Prof. Dr. Thomas Lindel)
10/2009 – 08/2012 Bachelor of Science Chemie, TU Braunschweig, Note 1,4
Bachelorarbeit am Institut für Physikalische Chemie: „Thiol- und Radikal-Blinken einzelner Moleküle“ (Prof. Dr. Philip Tinnefeld)

SCHULBILDUNG

08/2002 – 06/2009 Gymnasium Groß Ilsede, Abitur, Note 1,9

WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN

Publikation M. Monecke, T. Lindel, “*Tackling the spiro tetracyclic skeleton of cyanogramide: incorporation of a hydantoin moiety*”, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7969-7972.
Tagungsbeiträge M. Monecke, T. Lindel, “*Spirocyclen aus dem Meer – Cyanogramid*” (Vortrag), Regionales Stipendiatentreffen des FCI an der TU Braunschweig, 1. Dezember **2015**, Braunschweig.
M. Monecke, T. Lindel, “*Towards the total synthesis of cyanogramide*” (Poster), 7. Braunschweiger Jungchemiker Tagung, 7. April **2016**, Braunschweig.
M. Monecke, T. Lindel, “*Towards the total synthesis of cyanogramide*” (Vortrag), 8. Braunschweiger Jungchemiker Tagung, 9. Mai **2017**, Braunschweig.
M. Monecke, T. Lindel, “*Towards the total synthesis of cyanogramide*” (Poster), 20th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC), 2.-6. Juli **2017**, Köln.